



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115768419 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 07

(21) 申请号 202180024624.5

(22) 申请日 2021.02.05

(30) 优先权数据

62/971,752 2020.02.07 US

63/120,604 2020.12.02 US

63/134,042 2021.01.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/016920 2021.02.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/158992 EN 2021.08.12

(71) 申请人 奎拉里斯生物公司

地址 美国马萨诸塞州

申请人 梅奥医学教育与研究基金会

(72) 发明人 T·M·胡托 B·M·维罗斯特科

M·P·福特施

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平

(51) Int.Cl.

A61K 31/395 (2006.01)

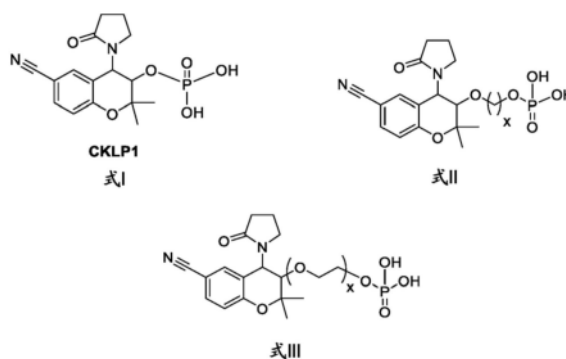
权利要求书11页 说明书73页 附图12页

(54) 发明名称

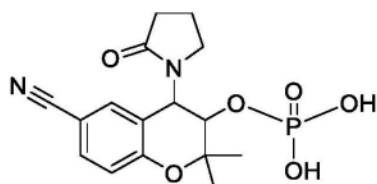
用于色满卡林前药治疗的改进方法和组合
物

(57) 摘要

式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐的新的医学用途。某些色满卡林前药及其药学上可接受的盐的新方法和组合物。

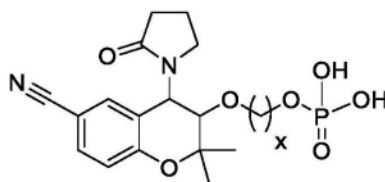


1.一种在有需要的宿主中治疗选自格雷夫斯眼病、海绵窦血栓、眼眶静脉血管炎、颈动脉海绵窦瘘、眼眶静脉曲张、视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞以及非动脉炎性前部缺血性视神经病变的眼部疾病的方法,其包括施用有效量的式I、式II或式III的化合物:

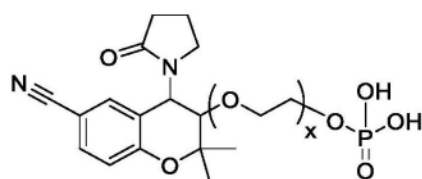


CKLP1

式 I



式 II

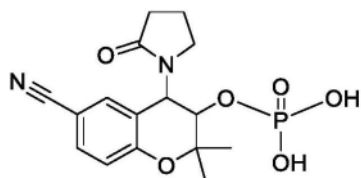


式 III

或药学上可接受的盐,任选地在药学上可接受的载体中,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

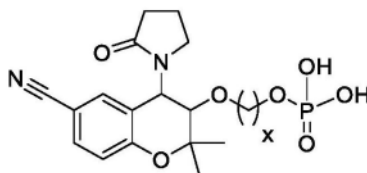
2. 权利要求1所述的方法,其中所述眼部疾病为非动脉炎性前部缺血性视神经病变。

3.一种在有需要的宿主中治疗选自雷诺病、外周动脉疾病、慢性肢体缺血、血栓性静脉炎、肺动脉高压以及慢性静脉功能不全的血管疾病的方法,其包括施用有效量的式I、式II或式III的化合物:

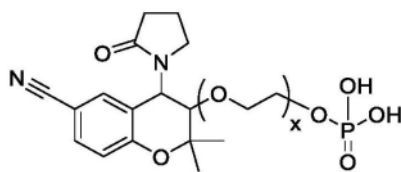


CKLP1

式 I



式 II



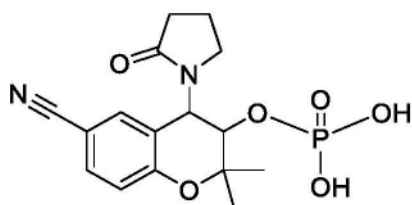
式 III

或药学上可接受的盐,任选地在药学上可接受的载体中,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

4. 权利要求3所述的方法,其中所述血管疾病为雷诺病。

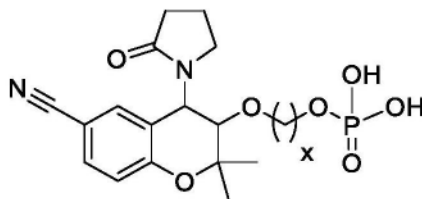
5. 权利要求3所述的方法,其中所述血管疾病为肺动脉高压。

6.一种在有需要的宿主中治疗选自慢性或急性心肌缺血、微血管功能障碍、冠状动脉疾病、心律失常、高血压、内皮功能障碍以及心脏病的心血管疾病的方法,其包括施用有效量的式I、式II或式III的化合物:

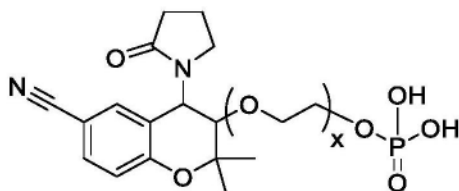


CKLP1

式 I



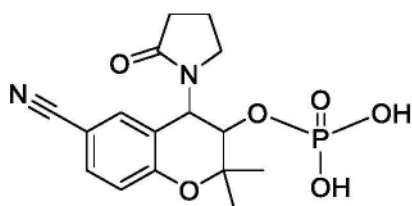
式 II



式 III

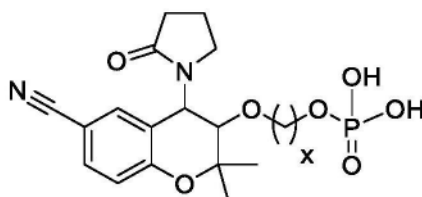
或药学上可接受的盐,任选地在药学上可接受的载体中,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

7. 一种在有需要的宿主中治疗勃起功能障碍或女性性唤起障碍的方法,其包括施用有效量的式I、式II或式III的化合物:

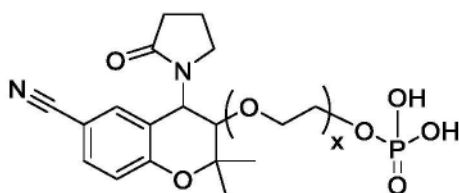


CKLP1

式 I



式 II

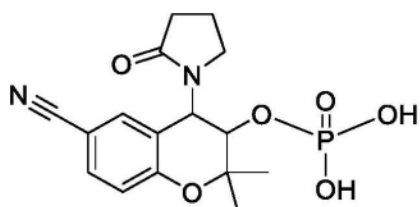


式 III

或药学上可接受的盐,任选地在药学上可接受的载体中,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

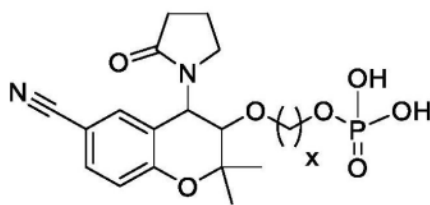
8. 权利要求7所述的方法,用于治疗勃起功能障碍。

9. 一种在有需要的宿主中治疗选自淋巴结肿大、淋巴管炎、淋巴管扩张症、淋巴结炎和淋巴管瘤病的淋巴疾病的方法,其包括施用有效量的式I、式II或式III的化合物:

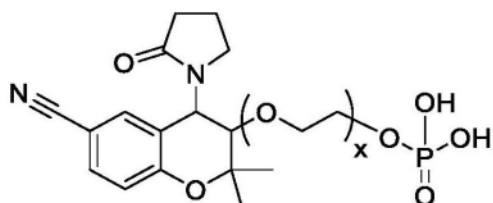


CKLP1

式 I



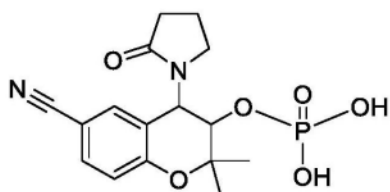
式 II



式 III

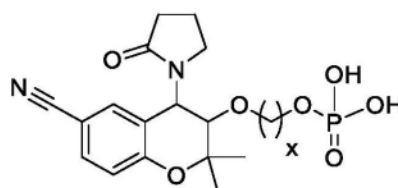
或药学上可接受的盐,任选地在药学上可接受的载体中,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

10. 一种在有需要的宿主中治疗选自结膜粘液瘤、干眼症、结膜淋巴管扩张、结膜水肿、芥子气角膜炎、角膜炎、眼眶蜂窝织炎、霰粒肿、皮肤松弛症和眼睑松弛症的眼部淋巴疾病的方法,其包括施用有效量的式I、式II或式III的化合物:

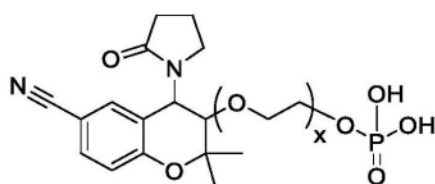


CKLP1

式 I



式 II

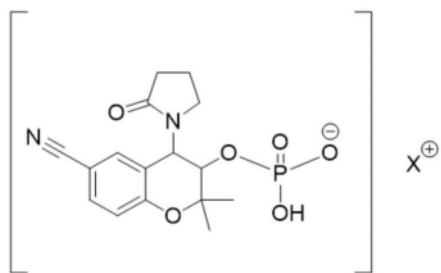


式 III

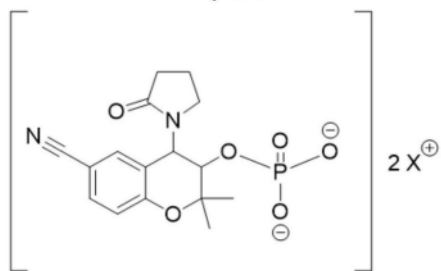
或药学上可接受的盐,任选地在药学上可接受的载体中,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

11. 权利要求1或10所述的方法,其中所述有效量的式I、式II或式III的化合物不会引起明显的充血。

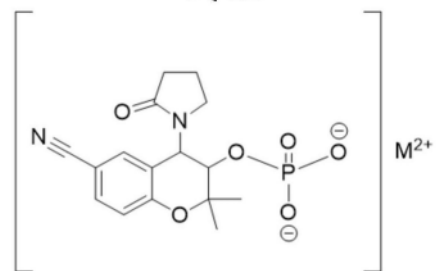
12. 权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述化合物为选自式IA、式IB或式IC的式I的药学上可接受的盐:



式 IA



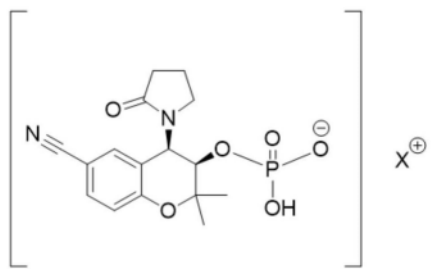
式 IB



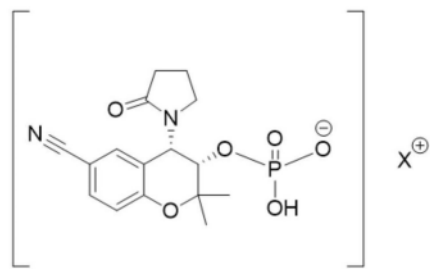
式 IC

其中 X^+ 和 M^{2+} 为药学上可接受的阳离子。

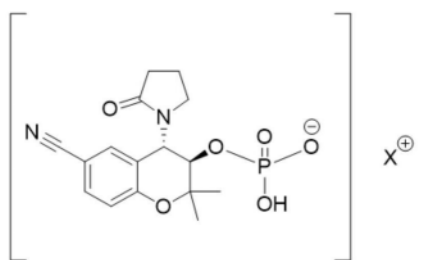
13. 权利要求12所述的方法, 其中所述式IA的化合物选自:



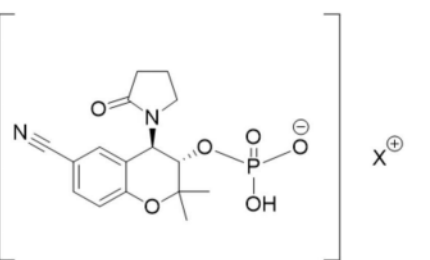
式 IA



式 IA

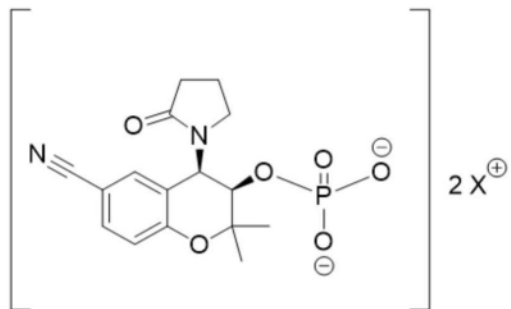


式 IA

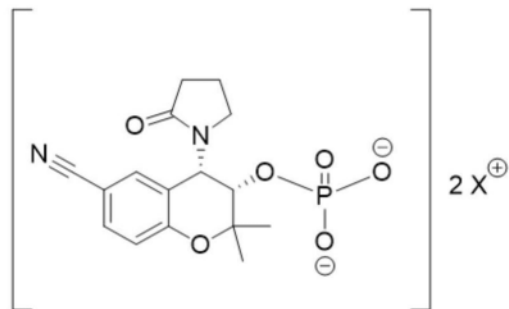


式 IA

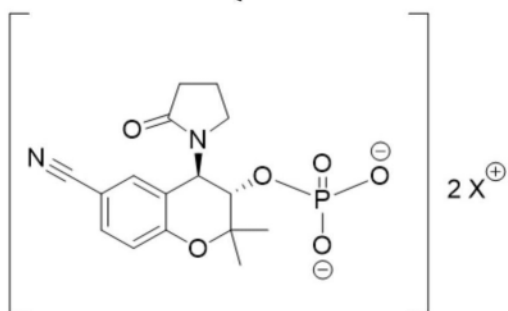
14. 权利要求12所述的方法,其中所述式IB的化合物选自:



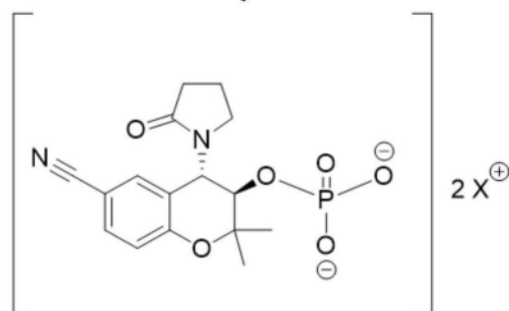
式 IB



式 IB

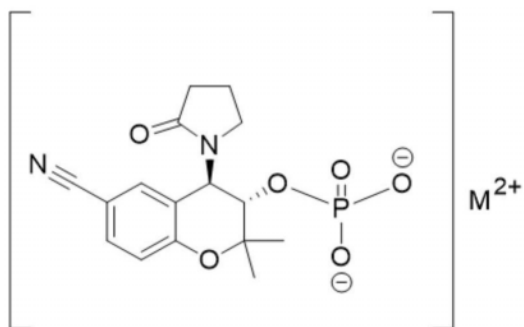


式 IB

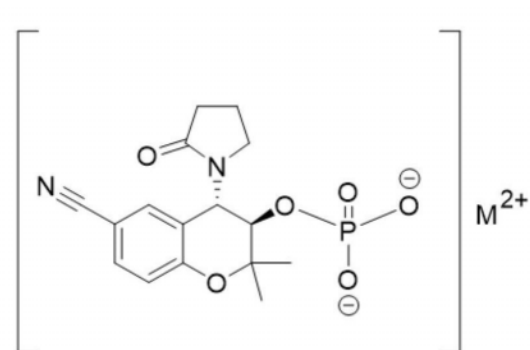


式 IB

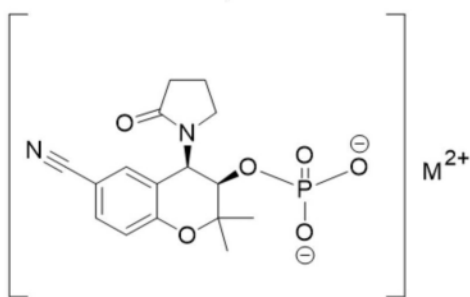
15. 权利要求12所述的方法,其中所述式IC的化合物选自:



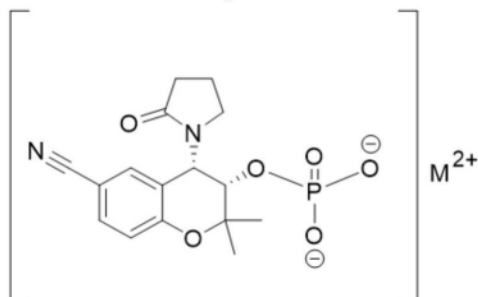
式 IC



式 IC

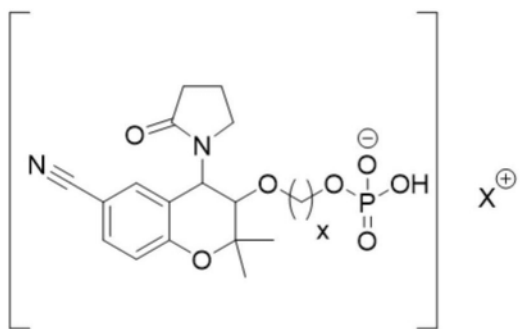


式 IC

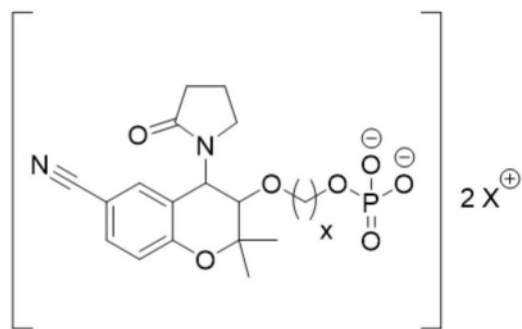


式 IC

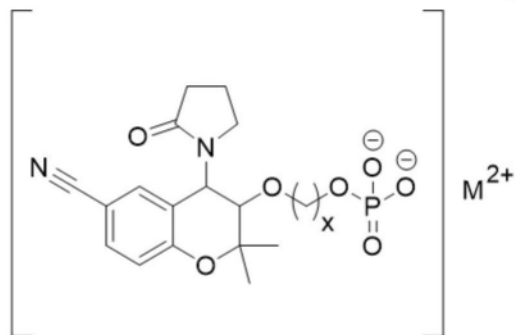
16. 权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述化合物为式II的药学上可接受的盐,其选自式IIA、式IIB或式IIC:



式 IIA



式 IIB

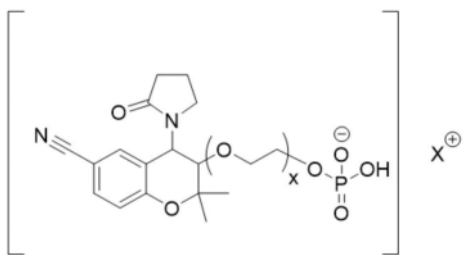


式 IIC

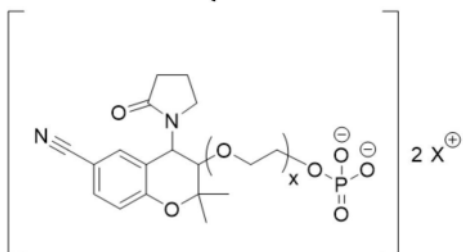
其中 X^+ 和 M^{2+} 为药学上可接受的阳离子;以及

x 为选自1、2、3、4或5的整数。

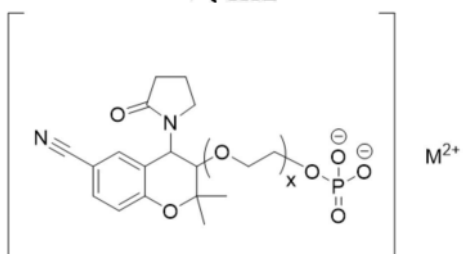
17. 权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述化合物为式III的药学上可接受的盐,其选自式IIIA、式IIB或式IIC:



式 IIIA



式 IIIB



式 IIIC

其中 X^+ 和 M^{2+} 为药学上可接受的阳离子;以及
x为选自1、2、3、4和5的整数。

18. 权利要求12-14和16-17中任一项所述的方法,其中 X^+ 选自 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Cs^+ 或具有一个净正电荷的铵离子。

19. 权利要求12和15-17中任一项所述的方法,其中 M^{2+} 选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} 或具有两个净正电荷的铵离子。

20. 权利要求1-11和16-19中任一项所述的方法,其中x为1。

21. 权利要求1-11和16-19中任一项所述的方法,其中x为1、2或3。

22. 权利要求1-11和16-19中任一项所述的方法,其中x为4或5。

23. 权利要求1和10-22中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的载体为适用于眼部局部给药的剂型。

24. 权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的载体为适用于口服给药的剂型。

25. 权利要求24所述的方法,其中所述剂型为固体剂型。

26. 权利要求25所述的方法,其中所述剂型为丸剂、胶囊剂或囊形片。

27. 权利要求24所述的方法,其中所述剂型为液体剂型。

28. 权利要求27所述的方法,其中所述剂型为混悬剂或溶液剂。

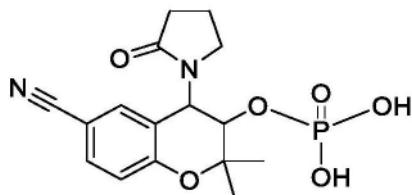
29. 权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的载体为适合局部给

药的剂型。

30. 权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的载体为适合静脉内给药的剂型。

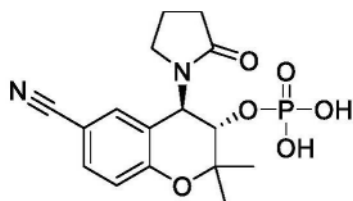
31. 权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的载体为适合肠胃外给药的剂型。

32. 权利要求1-11和23-31中任一项所述的方法,其中所述化合物为CKLP1:



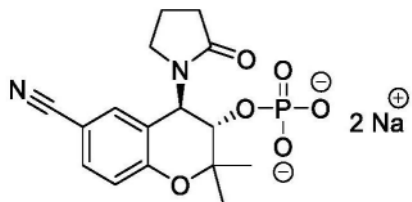
或其药学上可接受的盐。

33. 权利要求32所述的方法,其中所述化合物具有下式结构:



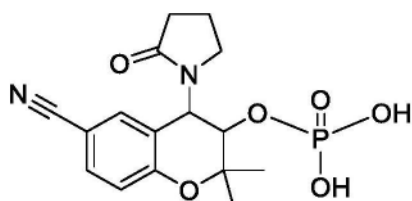
或其药学上可接受的盐。

34. 权利要求33所述的方法,其中所述化合物具有下式结构:



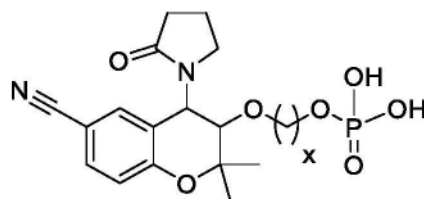
35. 权利要求1-34中任一项所述的方法,其中所述宿主为人。

36. 有效量的式I、式II或式III的化合物或药学上可接受的盐,

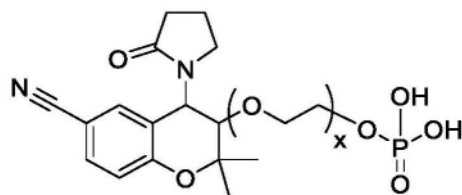


CKLP1

式 I



式 II

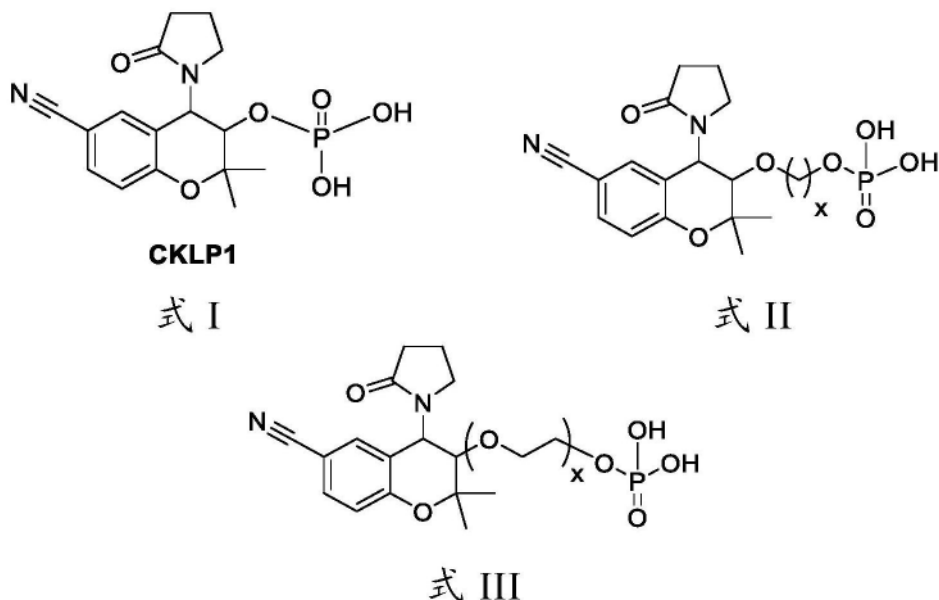


式 III

任选地在药学上可接受的载体中,用于在有需要的宿主中治疗选自格雷夫斯眼病、海绵窦血栓、眼眶静脉血管炎、颈动脉海绵窦瘘、眼眶静脉曲张、视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞以及非动脉炎性前部缺血性视神经病变的眼部疾病,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

37. 根据权利要求36所述的化合物,其中所述眼部疾病为非动脉炎性前部缺血性视神经病变。

38. 有效量的式I、式II或式III的化合物或药学上可接受的盐,

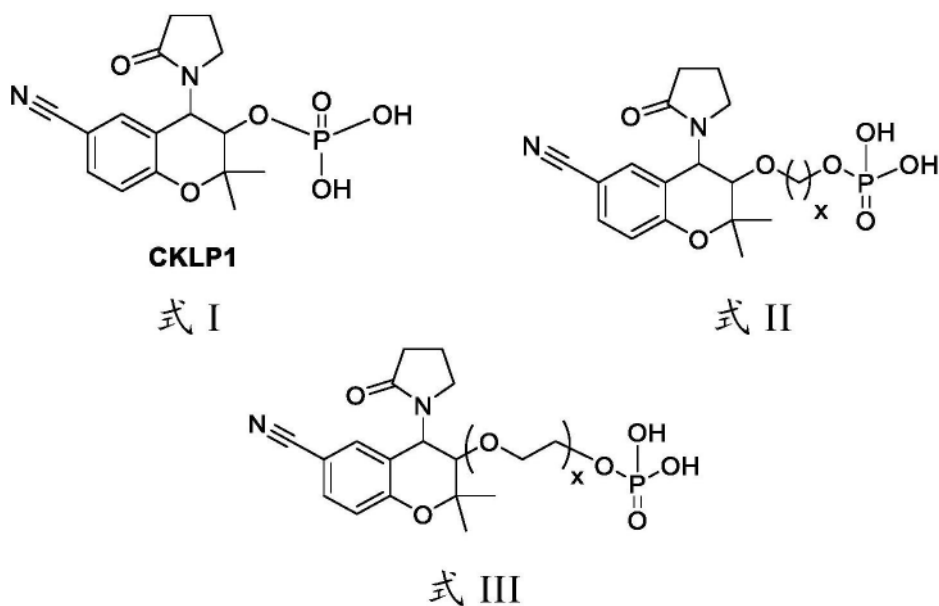


任选地在药学上可接受的载体中,用于在有需要的宿主中治疗选自雷诺病、外周动脉疾病、慢性肢体缺血、血栓性静脉炎、肺动脉高压以及慢性静脉功能不全的血管疾病,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

39. 根据权利要求38所述的化合物,其中所述血管疾病为雷诺病。

40. 根据权利要求38所述的化合物,其中所述血管疾病为肺动脉高压。

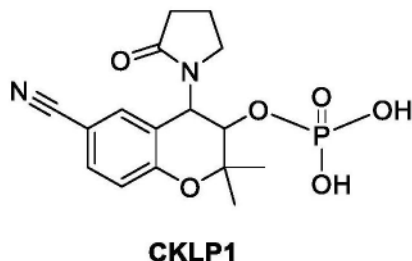
41. 有效量的式I、式II或式III的化合物或药学上可接受的盐,



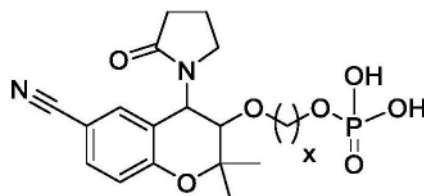
任选地在药学上可接受的载体中,用于在有需要的宿主中治疗本文所述的疾病或病症,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

42.有效量的根据权利要求41所述的化合物,其用于权利要求1-35中任一项所述的治疗方法。

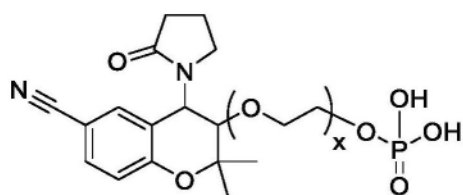
43.有效量的式I、式II或式III化合物或药学上可接受的盐,



式 I



式 II

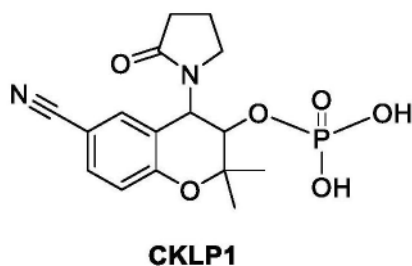


式 III

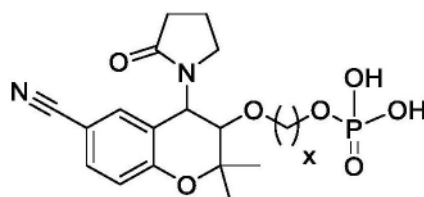
任选地在药学上可接受的载体中,在制备用于在有需要的宿主中治疗选自格雷夫斯眼病、海绵窦血栓、眼眶静脉血管炎、颈动脉海绵窦瘘、眼眶静脉曲张、视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞以及非动脉炎性前部缺血性视神经病变的眼部疾病的药物中的用途,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

44.根据权利要求43所述的用途,其中所述眼部疾病为非动脉炎性前部缺血性视神经病变。

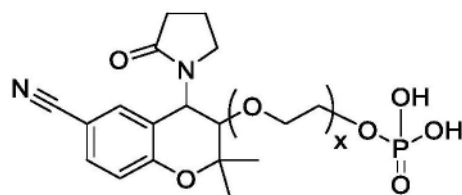
45.有效量的式I、式II或式III化合物或药学上可接受的盐,



式 I



式 II



式 III

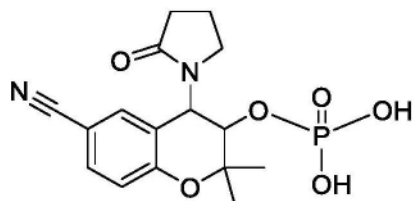
任选地在药学上可接受的载体中,在制备用于在有需要的宿主中治疗选自雷诺病、外

周动脉疾病、慢性肢体缺血、血栓性静脉炎、肺动脉高压以及慢性静脉功能不全的血管疾病的药物中的用途,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

46. 根据权利要求45所述的用途,其中所述血管疾病为雷诺病。

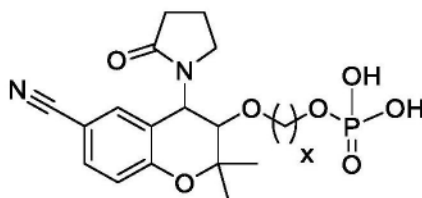
47. 根据权利要求45所述的用途,其中所述血管疾病为肺动脉高压。

48. 有效量的式I、式II或式III化合物或药学上可接受的盐,

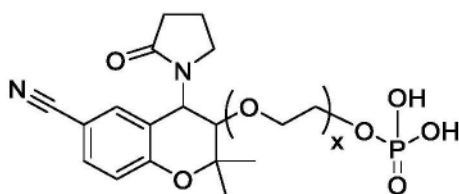


CKLP1

式 I



式 II

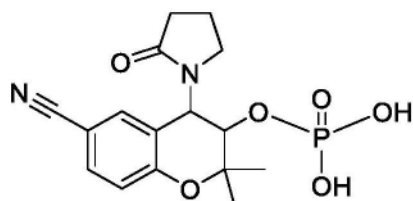


式 III

任选地在药学上可接受的载体中,在制备用于在有需要的宿主中治疗本文所述的疾病或病症的药物中的用途,其中x为选自1、2、3、4和5的整数。

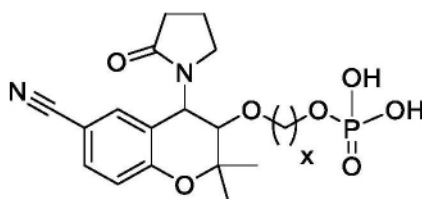
49.有效量的根据权利要求48所述的化合物用于权利要求1-35中任一项所述的治疗方法的用途。

50. 包含有效量的式I、式II或式III的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,

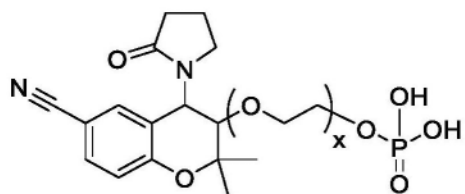


CKLP1

式 I



式 II



式 III

其用于权利要求1-35中任一项的治疗方法。

用于色满卡林前药治疗的改进方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年1月5日提交的美国临时申请第63/134,042号,2020年12月2日提交的美国临时申请第63/120,604号以及2020年2月7日提交的美国临时申请第62/971,752号的权益,通过引用的方式将全部内容并入本文。

[0003] 关于联邦资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明是在美国国立卫生研究院授予的第EY021727号拨款的政府支持下完成的。政府对本发明享有一定的权利。

技术领域

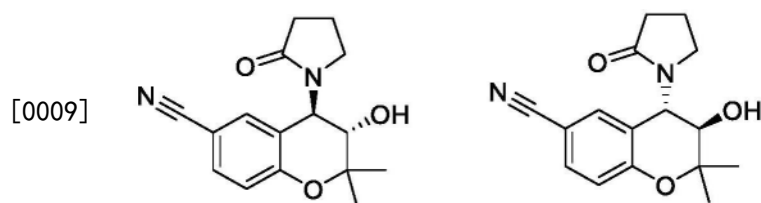
[0005] 本申请属于医学治疗领域,并提供了使用某些色满卡林前药及其药学上可接受的盐的新方法和组合物。

背景技术

[0006] 色满卡林及其作为抗高血压药的用途首次描述于授权给Beecham Group, Inc.的欧洲专利EP 0120428B1。PCT申请W089/10757中公开了色满卡林对眼压和青光眼的影响的报道;Lin等发表了“Effects of Cromakalim and Nicorandil on Intraocular Pressure after Topical Administration in Rabbit Eyes”*Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 1995, 11, 195;并且Roy Chowdhury等发表了“Ocular Hypotensive Effects of the ATP-Sensitive Potassium Channel Opener Cromakalim in Human and Murine Experimental Model Systems”*PLoS One*, 2015, 10, e0141783。

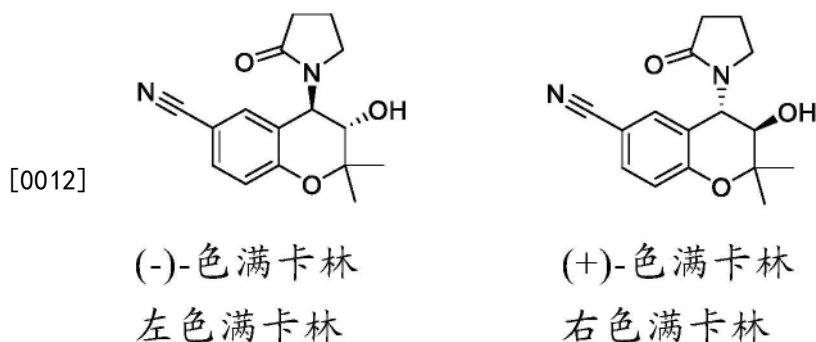
[0007] 据Quast, U.等人的报道,色满卡林和二氮嗪可降低血压,*J Pharmacol Exp Ther* 1989, 250, 261。此外,Chowdhury等人以及Roy Chowdhury等人的发表物中描述了二氮嗪和尼可地尔的使用(“ATP-Sensitive Potassium (KATP) Channel Openers Diazoxide and Nicorandil Lower Intraocular Pressure”*IOVS*, 2013, 54, 4894以及“ATP-Sensitive Potassium (KATP) Channel Activation Decreases Intraocular Pressure in the Anterior Chamber of the Eye”*IOVS*, 2011, 52, 6435)。将色满卡林置于兔肠系膜动脉平滑肌细胞的膜贴片中,在存在ATP的情况下,单个KATP通道的开放状态概率($P_{\text{开放}}$)增加了9倍以上(Brayden, J.E.等人, *Blood Vessels*, 1991, 28, 147)。其他ATP敏感性钾通道开放剂包括吡那地尔和米诺地尔硫酸盐,它们在体外和体内都充当血管扩张剂。

[0008] 色满卡林以反式构型的非对映异构体混合物形式存在((3R,4S)和(3S,4R)非对映异构体的混合物)：



[0010] 色满卡林(反式非对映异构体的混合物)

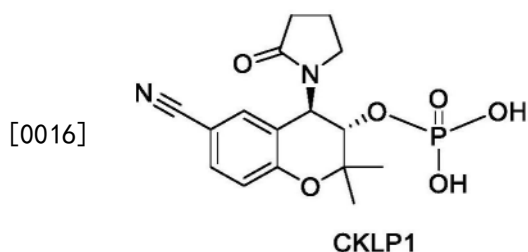
[0011] (3S,4R) -非对映体也称为(-)-色满卡林或左色满卡林,(3R,4S) -非对映体也称为(+)-色满卡林或右色满卡林:



[0013] 色满卡林报告的大部分活性源于(3S,4R) -非对映异构体左色满卡林(Ashwood等人“4-(环状氨基)-2H-1-苯并吡喃的合成及降压活性”J.Med.Chem.1986,29,2194以及Attwood等人“Synthesis of Homochiral Potassium Channel Openers:Role of the Benzopyranyl3-Hydroxyl Group in Cromakalim and Pyridine N-Oxides in Determining the Biological Activities of Enantiomers”Bioorg.Med.Chem.Lett.1992,2,229)。

[0014] 虽然色满卡林已确立作为钾通道开放剂和血管扩张剂的活性,但它基本上不溶于水。色满卡林的亲脂性限制了其在某些体内应用中的用途。色满卡林常与DMSO或聚氧乙烯蓖麻油一起溶解,也用于非水溶性药物紫杉醇。聚氧乙烯蓖麻油尤其具有毒副作用。

[0015] 为了满足创造一种具有适当特性以在体内水环境中给药的色满卡林制剂的需求,Mayo医学教育和研究基金会和明尼苏达大学董事会开发了磷酸酯前药CKLP1,具报道为钠盐:



[0017] CKLP1获得了水溶性增加的改善,以便于与母体左色满卡林的体内水解结合给药。参见Mayo医学教育和研究基金会和明尼苏达大学董事会提交的WO 2015/117024。

[0018] Roy Chowdhury等人发表的“Analogues of the ATP-Sensitive Potassium(KATP) Channel Opener Cromakalim with in Vivo Ocular Hypotensive Activity”J.Med.Chem.2016,59,6221,报道了磷酸盐前药比色满卡林更易溶于水,并且报道了在血压正常(即正常IOP)小鼠模型中降低了眼内压(IOP),但是,该药物仅给药7天。该文章还报道了在8天的时间内增加兔眼中某些色满卡林衍生物的剂量的功效。虽然这些报告的结果十分有趣,但其缺点在于这些测试只在血压正常的动物模型(即,开始时眼压正常的小鼠和兔子)中进行,并且只在短持续治疗时间内进行。

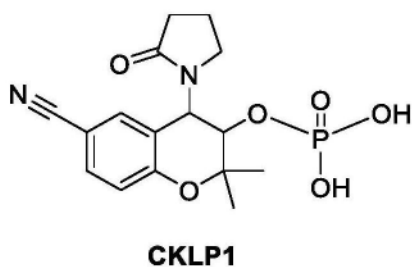
[0019] CKLP1对巩膜外静脉压力和远端流出阻力的影响在Roy Chowdhury等人的“Effect of Cromakalim Prodrug 1(CKLP1)on Aqueous Humor Dynamics and Feasibility of Combination Therapy with Existing Ocular Hypotensive Agents”IOVS,2017,58,5731

中有所描述。Roy Chowdhury等人在“Pharmacological and Pharmacokinetic Profile of the Novel Ocular Hypotensive Prodrug CKLP1 in Dutch-belted Pigmented Rabbits” PLoS One, 2020, 15, e0231841中描述了局部和静脉内给药后兔体内的药代动力学参数。Roy Chowdhury等人描述了CKLP1和相应 (3R, 4S) -对映异构体的合成 (J. Med. Chem. 2016, 59, 6221)。

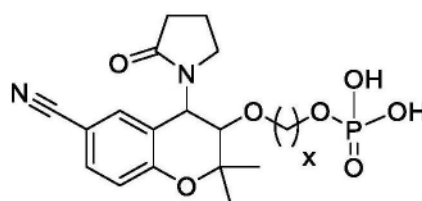
[0020] 鉴于色满卡林潜在的未开发益处, 拥有用于医学治疗的其他方法和组合物将会是有益的。

发明内容

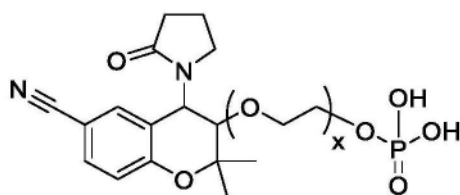
[0021] 本发明提供了式I、式II或式III的色满卡林前药及其药学上可接受的盐的新的医学用途:



式 I

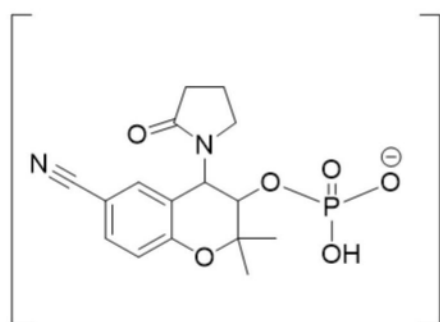


式 II

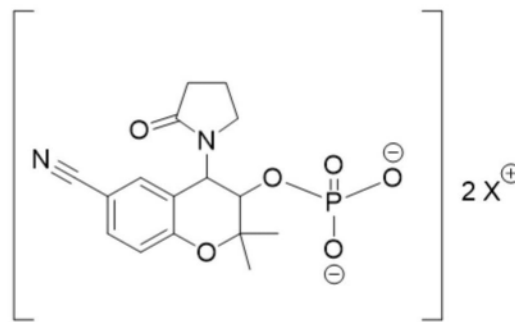


式 III

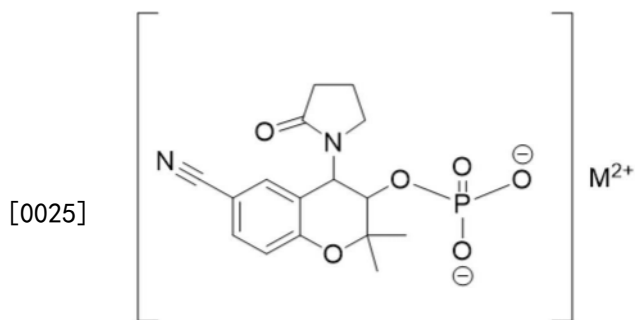
[0023] CKLP1 (式I) 的药学上可接受的盐包括:



式 IA



式 IB

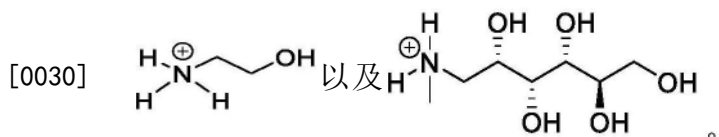
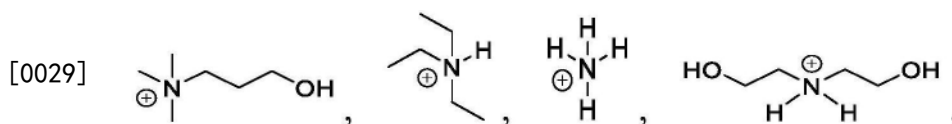


式 IC

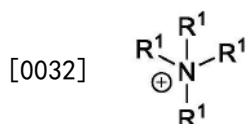
[0026] 其中 X^+ 和 M^{2+} 可以是任何药学上可接受的能达到预期结果的阳离子。

[0027] 在某些实施例中,阳离子选自钠、钾、铝、钙、镁、锂、铁、锌、精氨酸、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、赖氨酸、组氨酸、葡甲胺、普鲁卡因、羟乙基吡咯烷、铵、四丙基铵、四丁基磷、甲基二乙胺和三乙胺。

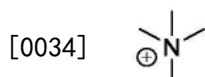
[0028] 在一个实施例中, X^+ 为 Na^+ 或 K^+ 。在一个实施例中, X^+ 为 Li^+ 。在一个实施例中, X^+ 为 Cs^+ 。在一个实施例中, X^+ 为具有一个的净正电荷的铵离子。具有一个的净正电荷的铵离子的非限制性例子包括:



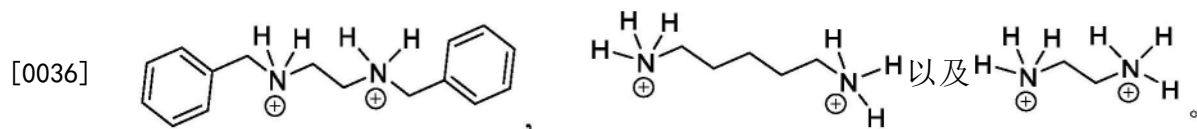
[0031] 在一个替代实施例中,具有一个净正电荷的铵离子具有下式:



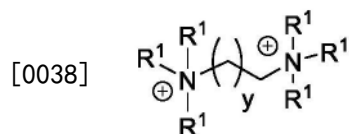
[0033] 其中 R^1 为 C_1 - C_6 烷基,例如但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、环丙基、 CH_2 -环丙基、环丁基和 CH_2 -环丁基,或芳基,例如苯基或萘基,其中 C_1 - C_6 烷基或芳基可以任选地被取代,例如被羟基取代。在一个实施例中,铵离子为:



[0035] 例如, M^{2+} 可以是但不限于碱土金属阳离子(镁、钙或锶)、具有+2氧化态的金属阳离子(例如锌或铁)或带两个净正电荷的铵离子(例如,苄星、六甲基二铵和乙二胺)。在一个实施例中, M^{2+} 为 Mg^{2+} 。在一个实施例中, M^{2+} 为 Ca^{2+} 。在一个实施例中, M^{2+} 为 Sr^{2+} 。在一个实施例中, M^{2+} 为 Zn^{2+} 。在一个实施例中, M^{2+} 为 Fe^{2+} 。在一个实施例中, M^{2+} 为具有两个净正电荷的铵离子。具有两个净正电荷的铵离子的非限制性例子包括:



[0037] 在一个替代实施例中,具有两个净正电荷的铵离子具有下式:



[0039] 其中,

[0040] 其中 R^1 为 C_1 - C_6 烷基,例如但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、 CH_2 -环丙基、环丁基和 CH_2 -环丁基,或芳基,例如苯基或萘基,其中 C_1 - C_6 烷基或芳基可以任选地被取代,例如被羟基取代;并且,

[0041] y 为选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数。

[0042] 重要的是,已经发现本发明的化合物特别适用于受控药物递送应用,因为其表现出独特和出乎意料的药代动力学。前药因其缓慢地转化为活性色满卡林,充当内部控制释放装置,并且在一个实施例中,为左色满卡林。在一个实施例中,前药储存在组织中,包括眼部组织,并随着时间缓慢释放。这种向活性部分的缓慢转化与组织的储存和缓慢释放相结合,使得活性色满卡林的长期、连续和受控给药,在一个实施例中,在CKLP1给药后,为左色满卡林。这些意想不到的药代动力学特性无法提前预测。

[0043] 因此,在一个实施例中,本发明通过向有需要的宿主(包括人)施用式I、式II或式III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐来提供左色满卡林的受控递送。在一个实施例中,通过局部施用本发明的化合物来实现向眼部的左色满卡林受控递送,其中该化合物任选地通过碱性磷酸酶转化为左色满卡林,碱性磷酸酶存在于眼睛的组织 and 房水中。在本发明的选择实施例中,将式I、式II或式III的化合物或其药学上可接受的盐例如作为局部滴剂施用于眼睛,并在眼睛中,例如在巩膜、视神经、角膜、虹膜、睫状体、小梁网和/或视网膜中转化为左色满卡林。

[0044] 正如非限制性实施例2中所讨论的,体外研究表明,当暴露于碱性磷酸酶时,CKLP1以浓度依赖性方式转化为左色满卡林,进而通过ATP敏感性钾通道促进细胞超极化。在一个非限制性实施例中,使用CKLP1作为控制递送装置递送左色满卡林降低IOP,例如通过降低巩膜外静脉压力。

[0045] 如实施例4中所讨论的并且作为本发明的非限制性示例性说明,将CKLP1施用于猎犬。在猎犬中每日一次局部CKLP1给药后,测定血浆和选定组织中的CKLP1和左色满卡林浓度。令人惊讶的发现CKLP1缓慢代谢为左色满卡林,并且CKLP1在某些组织中,包括眼部组织,如眼神经、眼前节、小梁网络和角膜,它的浓度很高。

[0046] 还令人惊讶的是,在犬中施用CKLP1后,IOP水平需要较长时间才能恢复到基线(图7A)。在非洲绿猴中也观察到了同样的效果(图8A)。这表明眼睛中的CKLP1组织贮库允许缓慢释放CKLP1,因为左色满卡林的半衰期仅为2小时。如果没有贮库,98%的左色满卡林可能在12小时内被代谢,但实验观察到恢复到基线的过程十分缓慢(大于24小时)。在一个实施例中,局部施用的CKLP1储存在组织中,包括但不限于小梁网,然后缓慢释放到远端流出通

路,在此它转化为左色满卡林以起到诱导降低IOP的作用。

[0047] 在一个实施例中,在有需要的宿主,包括人中,在一种或多种(例如,2或3)剂型的式I-式III的色满卡林前药后恢复到IOP基线为至少约12小时,至少约24小时、至少约36小时、至少约48小时、至少约60小时或至少约72小时。

[0048] 致使活性代谢物长期递送的控释递送需要较少的给药频率,这对于患者的顺应性和依从性和更好的结果来说十分重要。具有内部控制释放装置能力的化合物,例如植入物或聚合物载体,也是有利的,因其给药不需要载体来实现控制释放。

[0049] 出于这些原因,CKLP1的局部给药具有良好的耐受性。通过对猎犬进行详细的组织学分析也证明了CKLP1是安全的,其中没有注意到治疗引起的可观察到的毒性,血液化学成分也没有任何实质性变化。CKLP1的局部给药也不会导致血压的显著变化(实施例4)。

[0050] 此外,也已经确定了左色满卡林对选定的充血生物标志物的影响和对血管完整性的干扰(实施例7)。左色满卡林对指示组织和血管完整性的测量蛋白质的表达没有显著影响。左色满卡林的效果与一种Rho激酶抑制剂Y-27632,其为一类被证明具有由血管完整性扰动引起的显著副作用(例如,渗漏和血管舒张导致充血,以及血管破裂导致瘀点和结膜下出血)的药物(例如甲磺酸奈舒地尔)进行了比较。与Y-27632不同,左色满卡林没有显著改变这些蛋白质的蛋白质表达或分布。因此,在一个实施例中,当在本发明进一步描述的治疗期间使用时,使用式I、式II或式III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐不会导致有需要的患者显著充血,并且在一些实施例中,例如至少一、二、三、四、五、六或更多个月的长期治疗。另外,式I、式II或式III化合物的施用不会显著诱导至少一种独立地选自CD31和VE-钙粘蛋白的蛋白质的表达。

[0051] CKLP1是作为左色满卡林的水溶性替代品进行开发的,但药代动力学研究现在表明,它还具有令人惊讶的优势,因其缓慢地转化为活性代谢物,具有储存和从组织中缓慢释放的潜力。这种缓慢代谢到左色满卡林与潜在的储存和从组织中缓慢释放相结合是有利的药代动力学特性,出乎意料地导致了左色满卡林的受控、长期递送。此外,除了CKLP1的独特药代动力学外,活性代谢物左色满卡林也被证明在组织和血管完整性方面具有意想不到的安全性。

[0052] 式I、式II或式III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐可以包括作为(-) (3S, 4R) -对映体(左色满卡林)或(+) (3R, 4S) -对映体(右色满卡林)或其任何混合物的色满卡林部分。CKLP1前药可用作游离酸或完全或部分中和的酸。在一个实施例中,使用药学上可接受的碱将包含式I、式II或式III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐的药物制剂的pH调节至药物施用所需的pH水平,通常在约5.5或6.5和8.5之间,更典型地在6.5和8之间。

[0053] 在生理pH下,具有游离酸的本发明化合物将以与完全离子化形式或在一个实施例中部分离子化形式的平衡方式存在。例如,眼睛的pH值约为7.4-7.6,主要由水组成。因此,本发明化合物的游离羟基以相应的电离形式存在于体内(由于在微碱性溶液中的自然平衡)。这种离子化的形式然后将降解为色满卡林,并且在实施例中,为左色满卡林。

[0054] 本发明还提供了CKLP1前药的新的医学用途,包括血管疾病、心血管疾病、淋巴疾病和勃起功能障碍。除了表现出对眼部疾病的治疗功效外,还惊奇地发现CKLP1在全身给药时可以诱导外周血管舒张,例如在犬(实施例5)和大鼠(实施例7)中。这是一种令人惊讶的有益副作用,可以治疗血管疾病,例如雷诺病、缺血性肢体综合征、肺动脉高压或性功能障

碍,例如勃起功能障碍。因此,在一个实施例中,将CKLP1施用于有需要的宿主,例如人,以治疗雷诺病。在另一个实施例中,将CKLP1施用于有需要的宿主,例如人,以治疗勃起功能障碍。

[0055] 本发明至少包括以下几个方面:

[0056] (i) 施用有效量的式I化合物(CKLP1)或式II或III化合物或其药学上可接受的盐以治疗有需要的宿主的疾病的新的医学用途;

[0057] (ii) 长期药物治疗,包括对有需要的宿主的眼部治疗(即至少6周、7周或至少2、3、4、5或6个月或在治疗期间的无限期内),包括但不限于正常眼压性青光眼,包括以不产生显著的快速抗药反应(即随着时间的推移失去活性)或不诱导耐药性的方式施用本发明所述的有效量的CKLP1或其他如式II或III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐;

[0058] (iii) 使用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐进行每日一次(QD)人体给药以治疗与升高的眼内压相关的青光眼,包括但不限于原发性开角型青光眼(POAG)、原发性闭角型青光眼(也称为慢性开角型青光眼、慢性单纯性青光眼和单纯性青光眼)、儿童青光眼、假剥脱性青光眼、色素性青光眼、外伤性青光眼、新生血管性青光眼、虹膜角膜内皮青光眼(ICE),在一个替代实施例中,为葡萄膜炎性青光眼、类固醇诱发的青光眼和由晚期白内障和/或玻璃体内注射引起的急性青光眼;

[0059] (iv) 使用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐进行的眼部治疗,其不会导致对其有需要的宿主显著充血(可能导致“红眼”、血管充血、小出血、小点状出血或微出血);

[0060] (v) 本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,作为MIGS(微创青光眼手术)方案的一部分进行初级或次级或辅助治疗,包括但不限于微小梁切开术、小梁旁路手术、完全内部或脉络膜上分流术、较温和的激光循环光凝术,在一个替代实施例中,为扩张Schlemm管的Schlemm管支架、房角切开术、管成形术和激光小梁成形术;

[0061] (vi) 用于局部递送的制剂,其包括本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对有需要的宿主进行眼部治疗;

[0062] (vii) 包含本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐的制剂,用于对有需要的宿主的皮肤病学或透皮应用;

[0063] (viii) 包含本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐的制剂,用于肠内和肠胃外递送CKLP1以治疗有需要的宿主的全身性疾病;

[0064] (ix) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对宿主进行心血管疾病的治疗,例如高血压、充血性心力衰竭、短暂性脑缺血发作、心脏病发作、急性心肌梗塞、急性和慢性心肌缺血、不稳定型心绞痛或相关的胸痛、心律失常或肺动脉高压(PAH),在经历心脏病发作或接受心脏手术的宿主中作为心脏保护剂,在器官捐献、微血管功能障碍或内皮功能障碍之前作为保护心脏的心脏保护剂;

[0065] (x) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对有需要的宿主进行血管疾病治疗,例如雷诺病、外周动脉疾病,包括慢性和急性肢体缺血以及慢性手和/或脚冰冷;

- [0066] (xi) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对宿主进行内分泌疾病治疗,例如低血糖、高胰岛素血症或糖尿病;
- [0067] (xii) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对宿主进行骨骼肌疾病治疗,例如骨骼肌肌病;
- [0068] (xiii) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于进行泌尿系统疾病治疗,例如勃起功能障碍或女性性唤起障碍;
- [0069] (xiv) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对有需要的宿主进行皮肤疾病治疗,例如少毛症(睫毛不能正常生长)或秃顶;
- [0070] (xv) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对有需要的宿主进行神经系统疾病治疗,例如神经性疼痛或神经退行性疾病(例如帕金森病和亨廷顿病)
- [0071] (xvi) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对有需要的宿主进行淋巴系统疾病治疗,例如淋巴水肿、淋巴管炎、淋巴结炎、淋巴管瘤病、卡斯尔曼病(Castleman's disease)、或淋巴系统癌症,包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或淋巴管瘤病;
- [0072] (xvii) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于治疗选自结膜粘液瘤、干眼症、结膜淋巴管扩张、结膜水肿、芥子气角膜炎、角膜炎症、眼眶蜂窝织炎、霰粒肿、皮肤松弛症和眼睑松弛症的眼部淋巴疾病;
- [0073] (xviii) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对有需要的宿主治疗肿瘤低灌注或缺氧;
- [0074] (xix) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于治疗线粒体疾病;
- [0075] (xx) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对宿主进行眼部疾病治疗,例如格雷夫斯眼病(Graves' ophthalmopathy)、甲状腺相关眼眶病(TAO)、格雷夫斯眼眶病(Graves' orbitopathy, GO)、球后肿瘤、海绵窦血栓、眼眶静脉血栓形成、巩膜外层/眼眶静脉血管炎、上腔静脉阻塞、上腔静脉血栓形成、颈动脉海绵窦瘘、硬脑膜海绵窦分流、眼眶静脉曲张、视网膜中央静脉阻塞(CRVO)、视网膜分支静脉阻塞(BRVO)、动脉闭塞/栓塞和/或低灌注疾病、缺血性视神经损伤(后部和前部缺血性视神经病变(NAION));
- [0076] (xxi) 一种提供细胞保护和/或神经保护的方法,包括向有需要的宿主施用有效量的本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐;
- [0077] (xxii) 施用本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于对有需要的宿主治疗斯特奇-韦伯综合征(Sturge-Weber Syndrome),包括但不限于斯特奇-韦伯综合征诱发的青光眼;
- [0078] (xxiii) 一种药物组合物,其包含本发明所述的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于治疗实施例(i) - (xxii)中所述的任一种疾病或病症;

附图说明

[0079] 图1A是在HEK-Kir6.2/SUR2B细胞中左色满卡林诱导超极化的图,其显示了与如实施例1中所述的测定缓冲液对照相比对0.3 μ M、3 μ M和30 μ M左色满卡林的膜电位响应的平均FLIPR迹线。箭头表示添加化合物或10 μ M格列本脲(一种KATP通道抑制剂)的点(在持续存在测试剂的情况下)。条形表示为表1中的EC₅₀计算导出的时间范围数据。x轴为以秒为单位测量的时间,y轴为平均相对荧光响应(RFU)。

[0080] 图1B是在HEK-Kir6.2/SUR2B细胞中左色满卡林诱导的超极化的剂量反应曲线。如实施例1中所述,数据为在重复测试日内进行平均得到。各个批次的数据点是在两个不同的实验日记录的4-6次重复的平均值 $\pm$ SEM(平均值的标准误差)。无论批次如何,组合实验的数据点是所有重复(replicate)的平均值 $\pm$ SEM。拟合的EC₅₀值总结于表1中。x轴是以 μ M为单位测量的化合物浓度,y轴是KATP钾通道的激活百分比。

[0081] 图2A是在HEK-Kir6.2/SUR2B细胞中CKLP1诱导超极化的图,其显示了与如实施例1中所述的测定缓冲液对照(包括作为参考的100 μ M吡那地尔对照)相比对100 μ M CKLP1的膜电位响应的平均FLIPR迹线。箭头表示添加化合物或10 μ M格列本脲(一种KATP通道抑制剂)的点(在持续存在测试剂的情况下)。条形表示为表1中的EC₅₀计算导出的时间范围数据。x轴是以秒为单位测量的时间,y轴是平均相对荧光响应(RFU)。

[0082] 图2B是在HEK-Kir6.2/SUR2B细胞中CKLP1诱导的超极化的剂量反应曲线。如实施例1中所述,数据为在重复测试日内进行平均得到。各个批次的数据点是在两个不同的实验日记录的4-6次重复的平均值 $\pm$ SEM。无论批次如何,组合实验的数据点是所有重复的平均值 $\pm$ SEM。拟合的EC₅₀值总结于表1中。x轴是以 μ M为单位测量的化合物浓度,y轴是KATP钾通道的激活百分比。

[0083] 图3是在HEK-Kir6.2/SUR2B细胞中色满卡林和吡那地尔诱导的超极化的剂量反应曲线。如实施例1中所述,数据为在重复测试日内进行平均得到。各个批次的数据点是在两个不同的实验日记录的4-6次重复的平均值 $\pm$ SEM。无论批次如何,组合数据的数据点是所有重复的平均值 $\pm$ SEM。拟合的EC₅₀值总结于表1中。x轴是以 μ M为单位测量的化合物浓度,y轴是KATP钾通道的激活百分比。

[0084] 图4A是显示在如实施例2中所述的60分钟过程中,在碱性磷酸酶浓度降低(0.2U/100 μ L,0.02U/100 μ L,0.002U/100 μ L以及0.0002U/100 μ L)的情况下体外CKLP1转化为左色满卡林的图。x轴是以分钟为单位测量的时间,y轴是左色满卡林的转化百分比。

[0085] 图4B是显示在如实施例2中所述的72小时过程中,在碱性磷酸酶浓度降低(0.2U/100 μ L,0.02U/100 μ L,0.0020U/100 μ L以及0.00020U/100 μ L)的情况下体外CKLP1转化为左色满卡林的图。x轴是以分钟为单位测量的时间,y轴是左色满卡林的转化百分比。

[0086] 图5A是显示在60分钟的过程中CKLP1在体外转化为左色满卡林的图。如实施例2中所述,CKLP1的浓度(0.01mM、0.1mM、1mM、10mM、20mM以及40mM)进行改变而碱性磷酸盐的浓度保持恒定。x轴是以分钟为单位测量的时间,y轴是左色满卡林的转化百分比。

[0087] 图5B是显示在72小时的过程中CKLP1在体外转化为左色满卡林的图。如实施例2中所述,CKLP1的浓度进行改变(0.01mM、0.1mM、1mM、10mM、20mM以及40mM)而碱性磷酸盐的浓度保持恒定。x轴是以分钟为单位测量的时间,y轴是左色满卡林的转化百分比。

[0088] 图6是如实施例4中描述的CKLP1在猎犬中的剂量反应。CKLP1的剂量反应研究表

明,与基线相比,所有浓度均显著降低了IOP。从统计上看,10mM和15mM浓度的IOP降低幅度最大,尽管两种浓度之间没有差异。因此,为所有后续实验选择10mM浓度。x轴是以mM为单位测量的CKLP1浓度,y轴是以mmHg为单位测量的IOP与基线相比的变化。

[0089] 图7A是如实施例4中讨论的延长剂量研究的图。每日一次以10mM的CKLP1治疗在连续61天的治疗期内导致持续的眼压降低,具有出色的耐受性并且没有可观察到的眼部副作用。x轴表示用CKLP1治疗的时间,而治疗前和治疗后由阴影框表示。x轴是以天为单位测量的时间,y轴是以mmHg为单位测量的IOP与空白对照相比的变化。

[0090] 图7B是显示如实施例4中讨论的每日一次局部10mM CKLP1治疗后猎犬的收缩压和舒张压的图。与基线值相比,CKLP1治疗不会引起任何平均收缩压和舒张压的显著变化。x轴为收缩压或舒张压标记,y轴是以mmHg为单位测量的血压。

[0091] 图8A是如实施例4中讨论的局部CKLP1治疗后非洲绿猴的IOP测量图。每日一次10mM CKLP1治疗降低了非洲绿猴的IOP。停止治疗后IOP恢复到接近基线。在治疗过程中未观察到禁忌的副作用。x轴表示用CKLP1治疗的时间,而治疗前和治疗后由阴影框表示。x轴是以天为单位测量的时间,y轴是以mmHg为单位测量的IOP与空白对照相比的变化。

[0092] 图8B是显示如实施例4中讨论的局部10mM CKLP1治疗后非洲绿猴的收缩压和舒张压的图。7日内每日用10mM CKLP1治疗对非洲绿猴的收缩压或舒张压没有显著影响。x轴为收缩压或舒张压标记,y轴是以mmHg为单位测量的血压。

[0093] 图9A是如实施例4所述的在研究第1天八个不同时间点从猎犬收集的血液中CKLP1和左色满卡林的浓度图。猎犬在双眼中用50 μ L10mM CKLP1的局部眼部给药治疗,每日一次,持续8天,图9A是第1天的时间点图。该图显示了CKLP1向左色满卡林的转化以及药物的特征吸收和消除曲线。图9A的药代动力学参数的数据分析提供在表2A和表2B中。x轴是以小时为单位测量的时间,y轴是以ng/mL为单位测量的浓度。

[0094] 图9B是如实施例4所述的在研究第4天八个不同时间点从猎犬收集的血液中CKLP1和左色满卡林的浓度图。猎犬在双眼中用50 μ L10mM CKLP1的局部眼部给药治疗,每日一次,持续8天,图9B是第4天的时间点图。该图显示了CKLP1向左色满卡林的转化以及药物的特征吸收和消除曲线。图9B的药代动力学参数的数据分析提供在表2A和表2B中。x轴是以小时为单位测量的时间,y轴是以ng/mL为单位测量的浓度。

[0095] 图9C是如实施例4所述的在研究第8天八个不同时间点从猎犬收集的血液中CKLP1和左色满卡林的浓度图。猎犬在双眼中用50 μ L10mM CKLP1的局部眼部给药治疗,每日一次,持续8天,图9C是第8天的时间点图。该图显示了CKLP1向左色满卡林的转化以及药物的特征吸收和消除曲线。图9C的药代动力学参数的数据分析提供在表2A和表2B中。x轴是以小时为单位测量的时间,y轴是以ng/mL为单位测量的浓度。

[0096] 图10是如实施例4中所述,在每日一次50 μ L 10mM CKLP1局部眼部给药持续12-13天后,CKLP1和左色满卡林在各种眼部和猎犬全身性组织和体液中的分布图。CKLP1在心脏和肝脏中的浓度较低,在所有分析的眼部组织中浓度较高。小梁网、视神经和角膜显示出最高水平的CKLP1和左色满卡林(ng/g组织)。两种药物均随尿液排出。TM=小梁网;AH=房水;VH=玻璃体液。x轴为组织标记,y轴是以ng/g为单位测量的CKLP1或左色满卡林浓度。CKLP1的浓度以ng/g为单位测量,玻璃体液、房水和尿液以ng/mL为单位测量。

[0097] 图11A是如实施例4所述,每日一次50 μ L 10mM CKLP1局部眼部给药持续12-13天,

来自猎犬的小梁网和水血管丛的代表性苏木精和曙红染色组织样本。组织选择没有任何病理学发现,表明CKLP1在这些动物中具有良好的耐受性。比例尺为50 μ m。

[0098] 图11B是如实施例4所述,每日一次50 μ l 10mM CKLP1局部眼部给药持续12-13天,来自猎犬的视网膜的代表性苏木精和曙红染色组织样本。组织选择没有任何病理学发现,表明CKLP1在这些动物中具有良好的耐受性。比例尺为50 μ m。

[0099] 图11C是如实施例4所述,每日一次50 μ l 10mM CKLP1局部眼部给药持续12-13天,来自猎犬的肾脏的代表性苏木精和曙红染色组织样本。组织选择没有任何病理学发现,表明CKLP1在这些动物中具有良好的耐受性。比例尺为50 μ m。

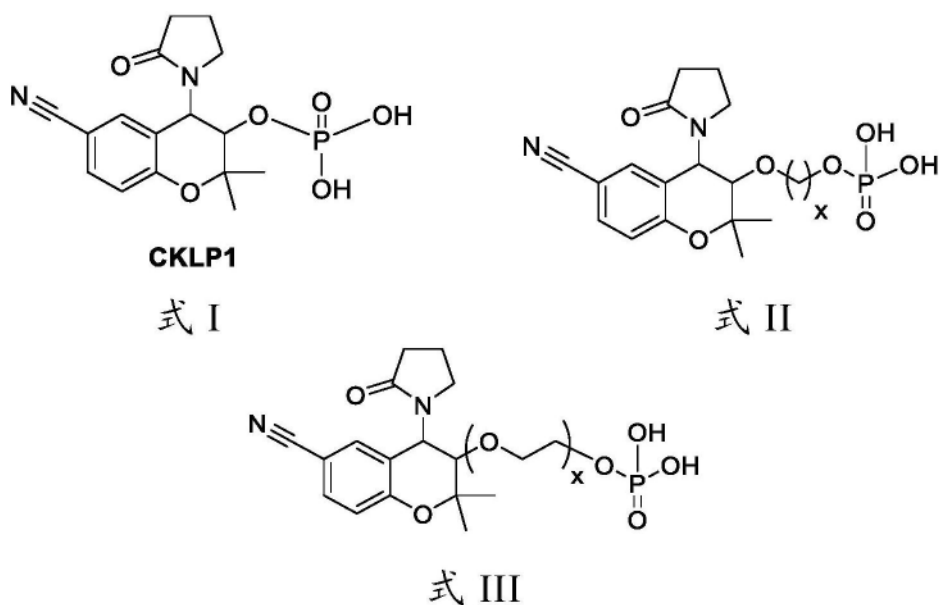
[0100] 图11D是如实施例4所述,每日一次50 μ l 10mM CKLP1局部眼部给药持续12-13天,来自猎犬的肝脏的代表性苏木精和曙红染色组织样本。组织选择没有任何病理学发现,表明CKLP1在这些动物中具有良好的耐受性。

[0101] 图12是本发明的式I、式II和式III的图像。CKLP1为式I。

具体实施方式

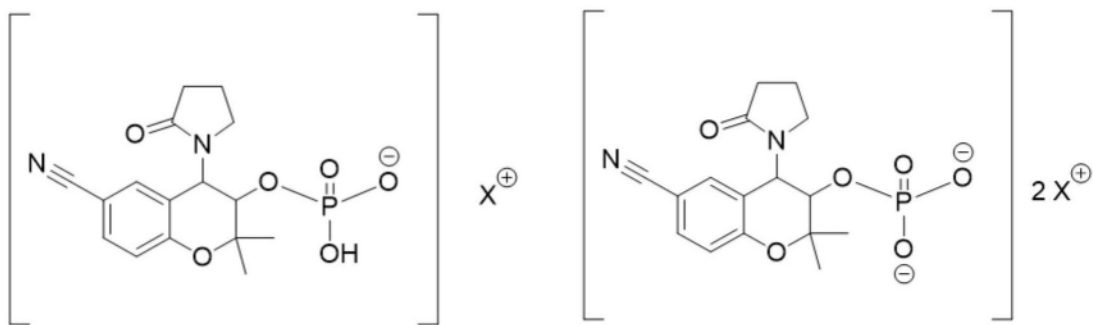
[0102] 一、如本发明所述的用于医学用途的色满卡林磷酸盐和其他前药及其药学上可接受的盐。

[0103] 一方面,本发明为式I、II或III的色满卡林前药及其药学上可接受的盐的新的医学用途:



[0105] 令人惊讶地发现,本发明的前药表现出意想不到的药代动力学性质,其导致长期、受控地递送色满卡林,在一个实施例中,为左色满卡林。前药充当内部控制释放装置,因其缓慢地转化为活性色满卡林或左色满卡林,并且在一个实施例中,储存在包括眼部组织在内的组织中,并随着时间缓慢释放。这无法提前预测,并且提供了意想不到的活性部分的连续和受控递送。

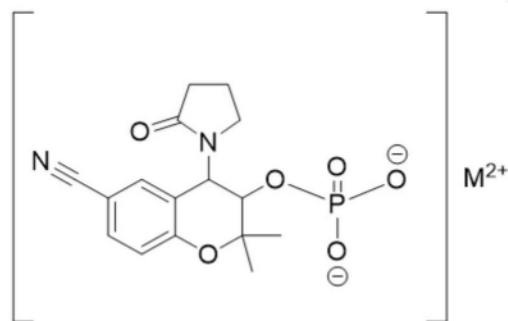
[0106] CKLP1 (式I) 的药学上可接受的盐包括:



式 IA

式 IB

[0107]

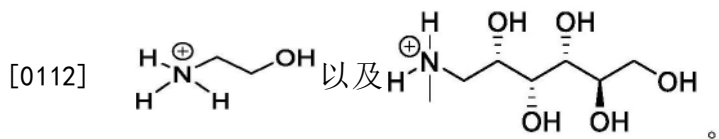
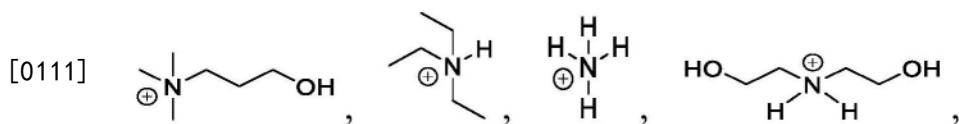


式 IC

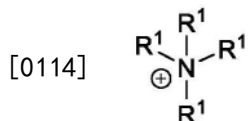
[0108] 其中 X^+ 和 M^{2+} 可以是任何药学上可接受的能达到预期结果的阳离子。

[0109] 在某些实施例中,阳离子选自钠、钾、铝、钙、镁、锂、铁、锌、精氨酸、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、赖氨酸、组氨酸、葡甲胺、普鲁卡因、羟乙基吡咯烷、铵、四丙基铵、四丁基磷、甲基二乙胺和三乙胺。

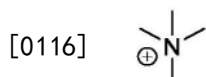
[0110] 在一个实施例中, X^+ 为 Na^+ 或 K^+ 。在一个实施例中, X^+ 为 Li^+ 。在一个实施例中, X^+ 为 Cs^+ 。在一个实施例中, X^+ 为具有一个的净正电荷的铵离子。具有一个的净正电荷的铵离子的非限制性例子包括:



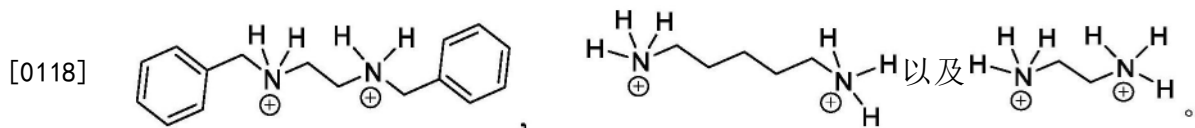
[0113] 在一个替代实施例中,具有一个净正电荷的铵离子具有下式:



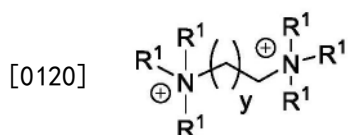
[0115] 其中 R^1 为 C_1 - C_6 烷基,例如但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、环丙基、 CH_2 -环丙基、环丁基和 CH_2 -环丁基,或芳基,例如苯基或萘基,其中 C_1 - C_6 烷基或芳基可以任选地被取代,例如被羟基取代。在一个实施例中,铵离子为:



[0117] 例如, M^{2+} 可以是但不限于碱土金属阳离子(镁、钙或锶)、具有+2氧化态的金属阳离子(例如锌或铁)或带两个净正电荷的铵离子(例如, 苜星、六甲基二铵和乙二胺)。在一个实施例中, M^{2+} 为 Mg^{2+} 。在一个实施例中, M^{2+} 为 Ca^{2+} 。在一个实施例中, M^{2+} 为 Sr^{2+} 。在一个实施例中, M^{2+} 为 Zn^{2+} 。在一个实施例中, M^{2+} 为 Fe^{2+} 。在一个实施例中, M^{2+} 为具有两个净正电荷的铵离子。具有两个净正电荷的铵离子的非限制性例子包括:



[0119] 在一个替代实施例中, 具有两个净正电荷的铵离子具有下式:

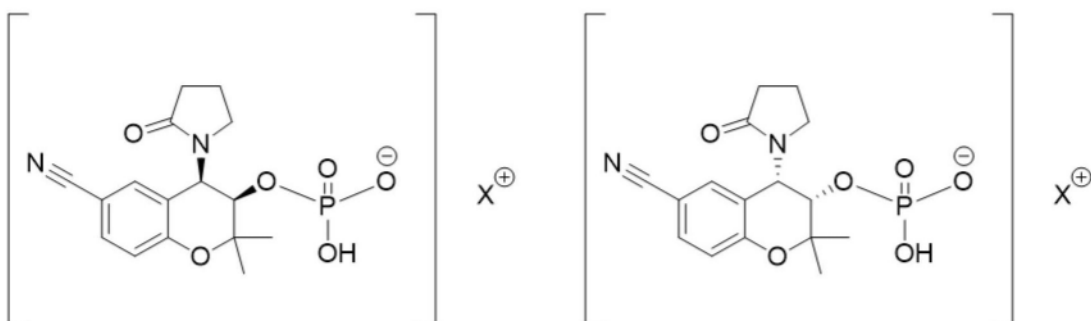


[0121] 其中,

[0122] 其中 R^1 为 C_1 - C_6 烷基, 例如但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、环丙基、 CH_2 -环丙基、环丁基和 CH_2 -环丁基, 或芳基, 例如苯基或萘基, 其中 C_1 - C_6 烷基或芳基可以任选地被取代, 例如被羟基取代; 并且,

[0123] y 为选自 1、2、3、4、5、6、7 和 8 的整数。

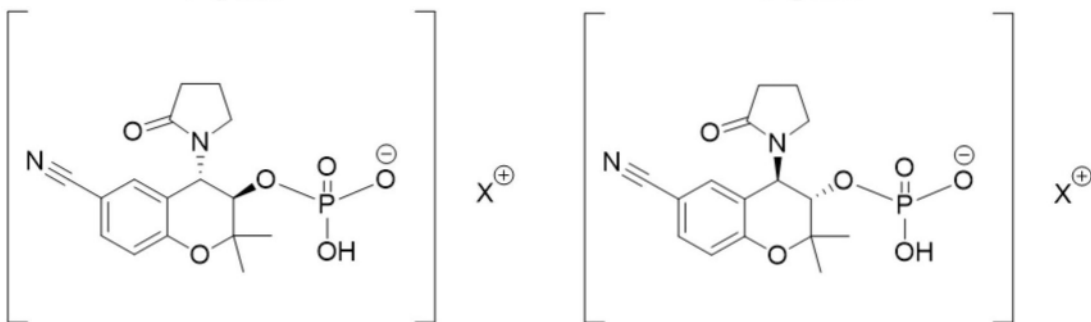
[0124] 式 IA 化合物的非限制性实施例包括:



式 IA

式 IA

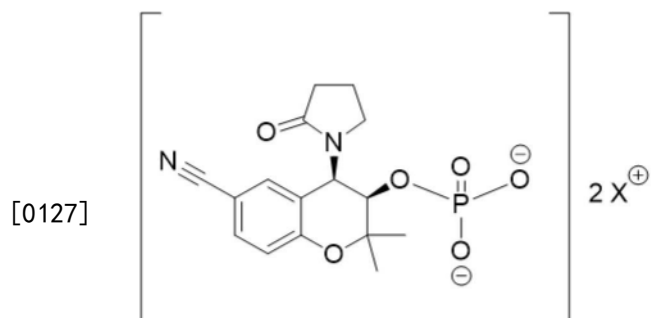
[0125]



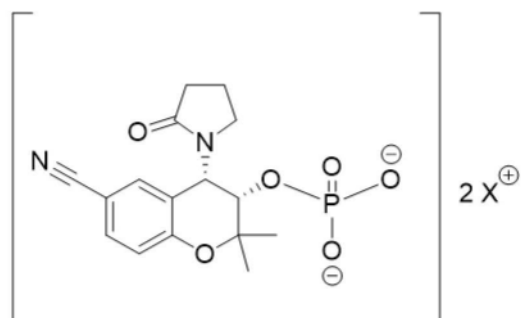
式 IA

式 IA

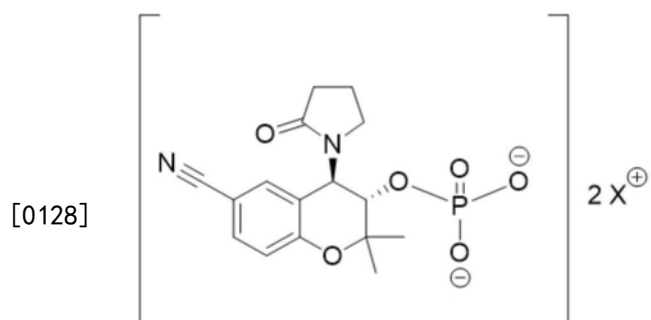
[0126] 式IB化合物的非限制性实施例包括：



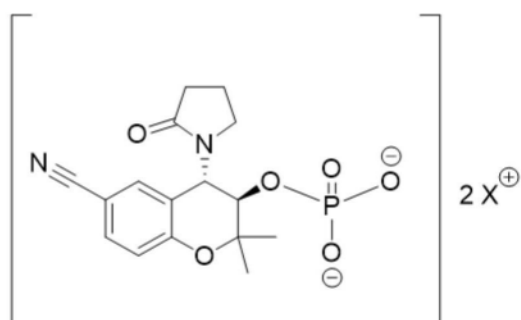
式 IB



式 IB

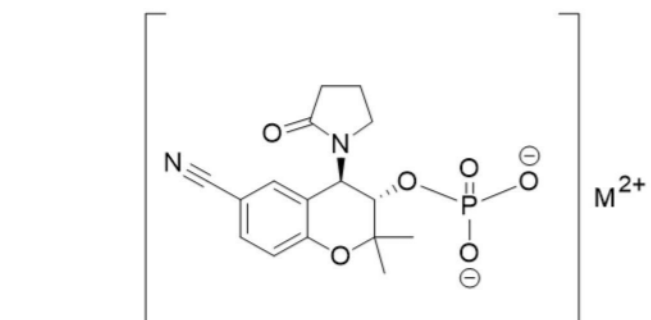


式 IB

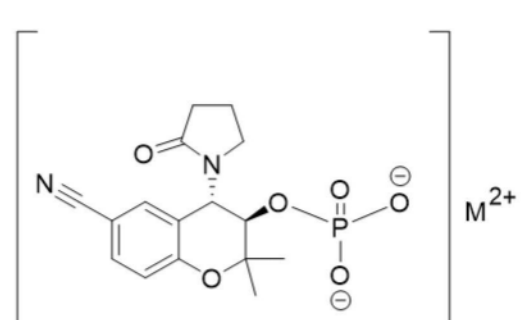


式 IB

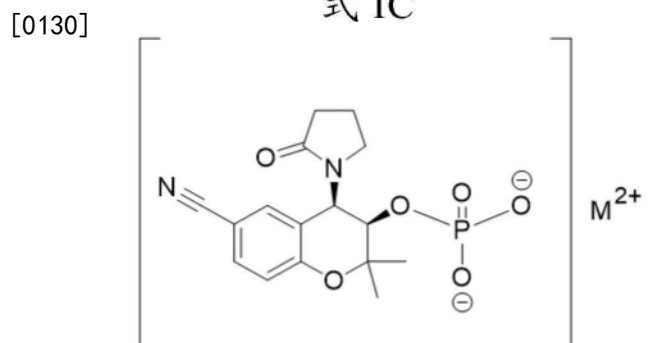
[0129] 式IC化合物的非限制性实施例包括：



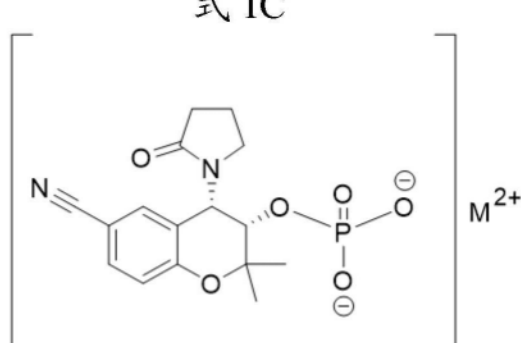
式 IC



式 IC

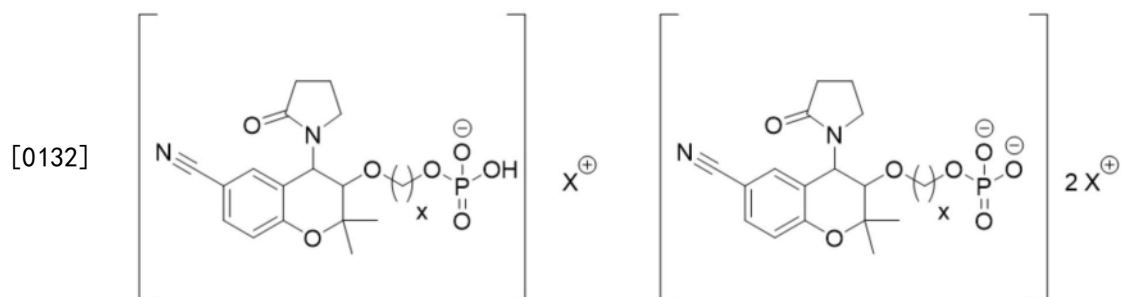


式 IC



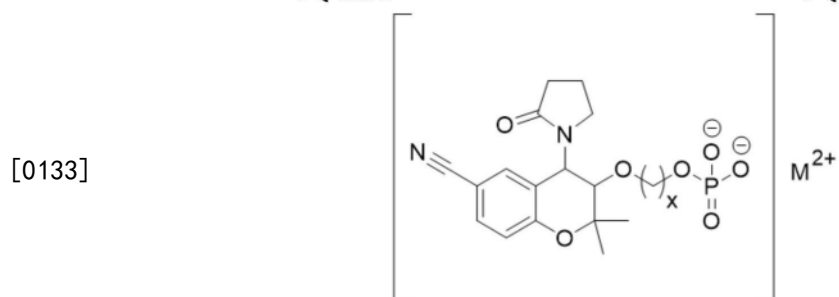
式 IC

[0131] 式II的药学上可接受的盐包括：



式 IIA

式 IIB

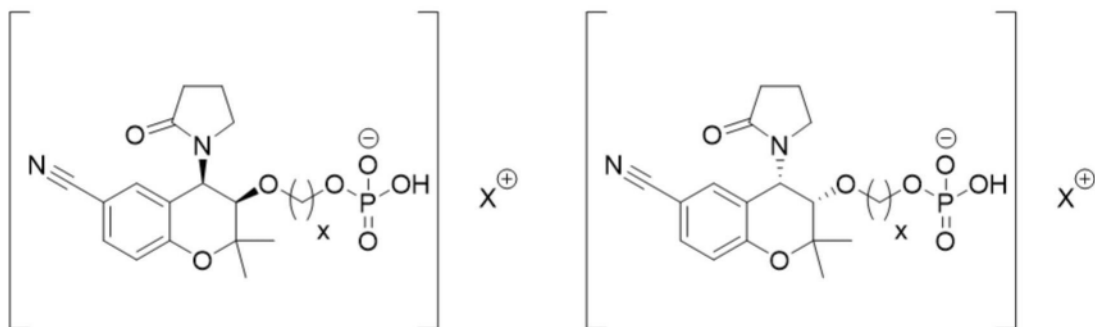


式 IIC

[0134] 其中 X^+ 和 M^{2+} 的定义同上;以及

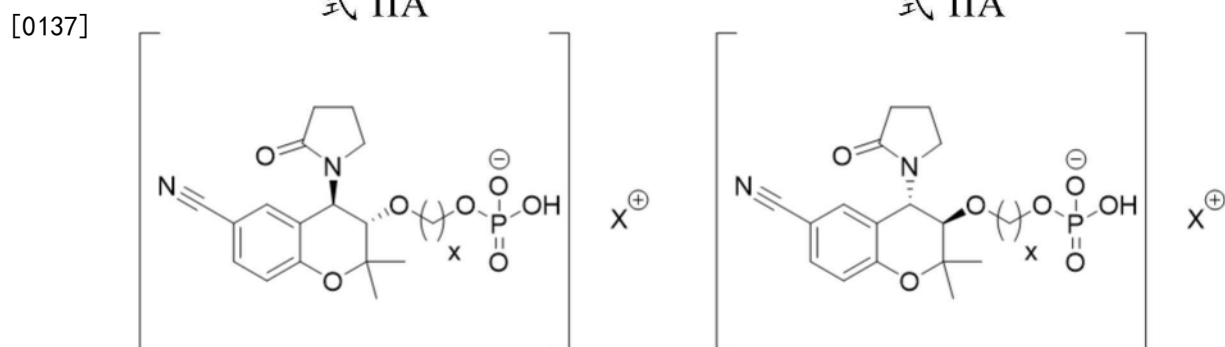
[0135] x 为选自1、2、3、4或5的整数。

[0136] 式IIA化合物的非限制性实施例包括:



式 IIA

式 IIA



式 IIA

式 IIA

[0138] 在式IIA的一个实施例中, x 为1。

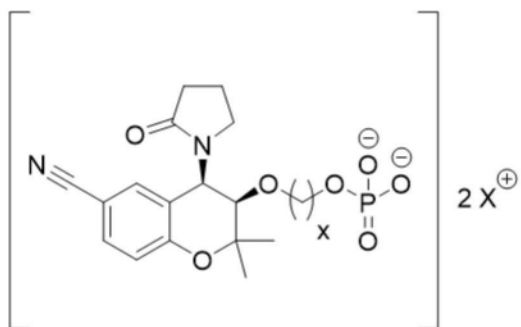
[0139] 在式IIA的一个实施例中, x 为2。

[0140] 在式IIA的一个实施例中, x 为3。

[0141] 在式IIA的一个实施例中,x为4。

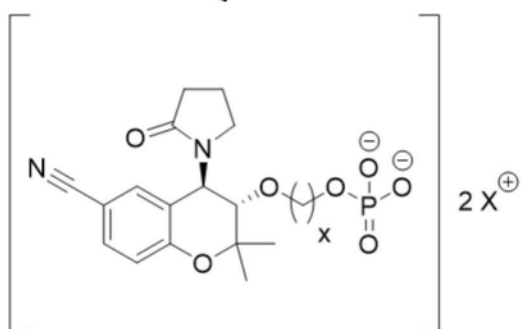
[0142] 在式IIA的一个实施例中,x为5。

[0143] 式IIB化合物的非限制性实施例包括:

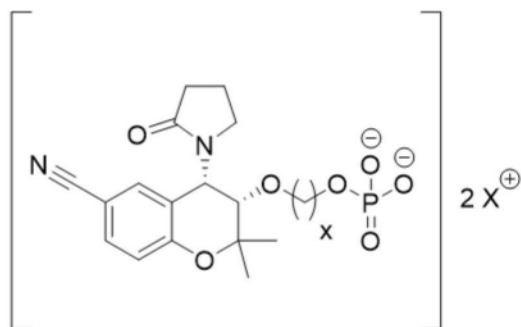


式 IIB

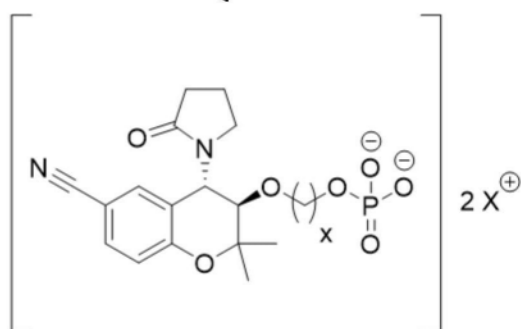
[0144]



式 IIB



式 IIB



式 IIB

[0145] 在式IIB的一个实施例中,x为1。

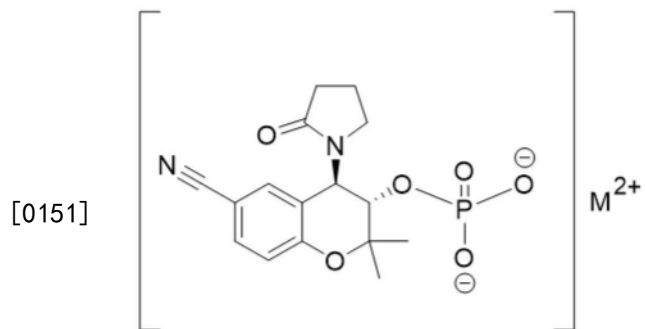
[0146] 在式IIB的一个实施例中,x为2。

[0147] 在式IIB的一个实施例中,x为3。

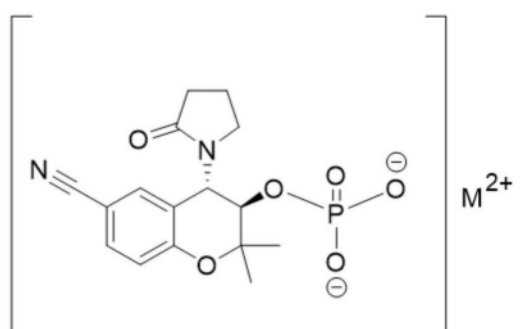
[0148] 在式IIB的一个实施例中,x为4。

[0149] 在式IIB的一个实施例中,x为5。

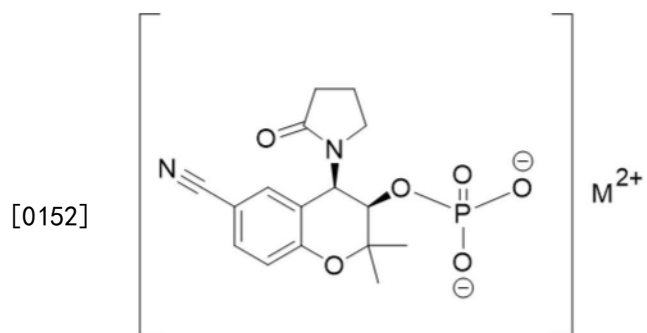
[0150] 式IIC化合物的非限制性实施例包括:



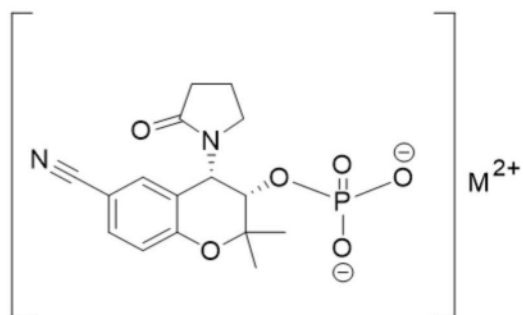
式 IIC



式 IIC



式 IIC



式 IIC

[0153] 在式IIC的一个实施例中,x为1。

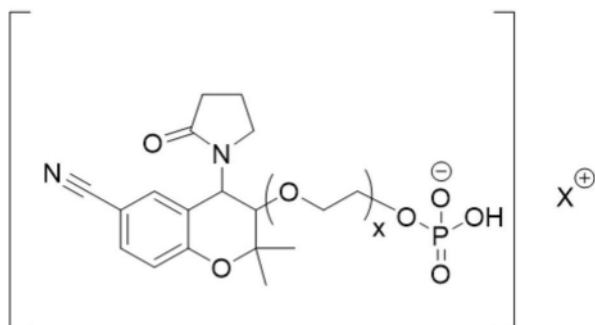
[0154] 在式IIC的一个实施例中,x为2。

[0155] 在式IIC的一个实施例中,x为3。

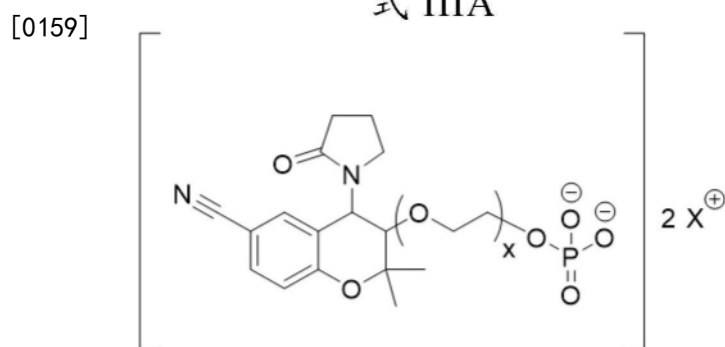
[0156] 在式IIC的一个实施例中,x为4。

[0157] 在式IIC的一个实施例中,x为5。

[0158] 式III的药学上可接受的盐包括:

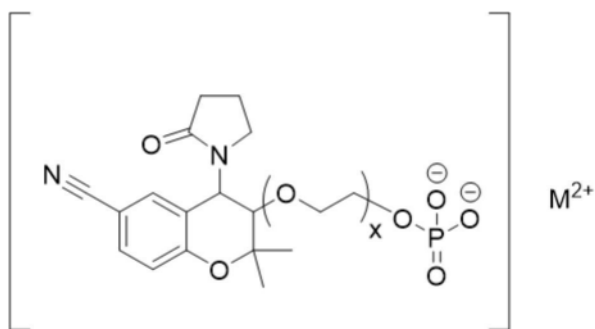


式 IIIA



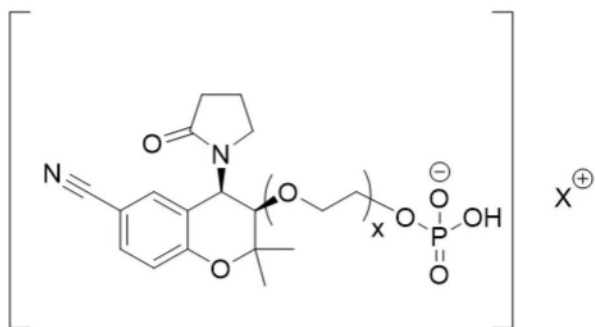
式 IIIB

[0160]



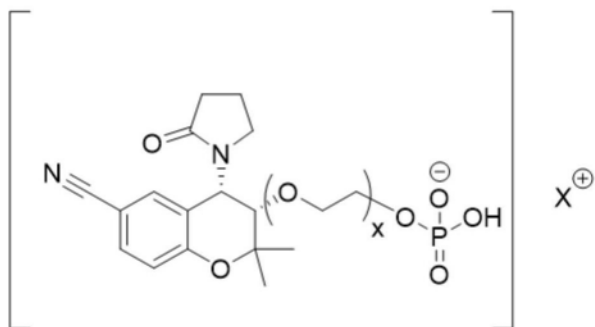
式 IIIIC

[0161] 式IIIA化合物的非限制性实施例包括：

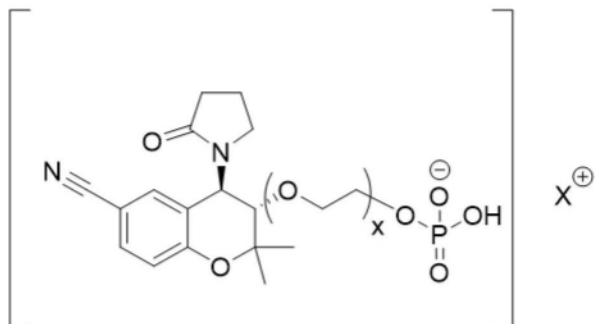


式 IIIA

[0162]

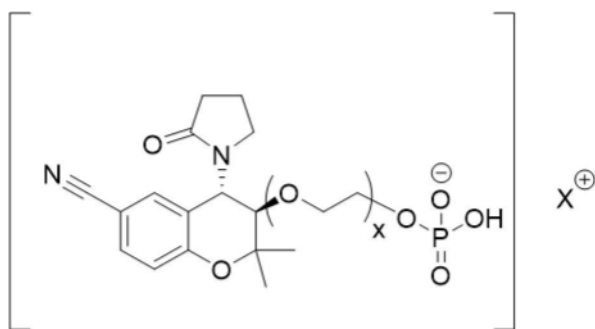


式 IIIA



式 IIIA

[0163]



式 IIIA

[0164] 在式IIIA的一个实施例中,x为1。

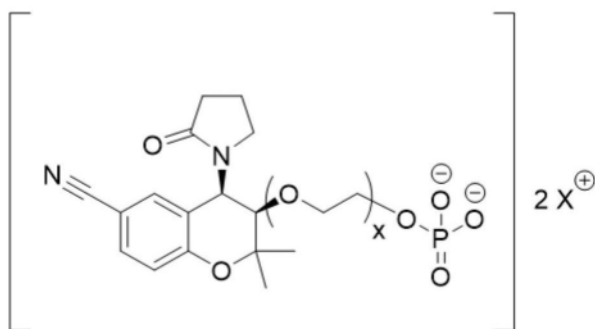
[0165] 在式IIIA的一个实施例中,x为2。

[0166] 在式IIIA的一个实施例中,x为3。

[0167] 在式IIIA的一个实施例中,x为4。

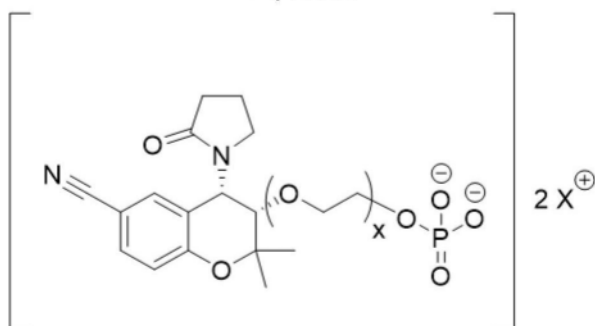
[0168] 在式IIIA的一个实施例中,x为5。

[0169] 式IIIB化合物的非限制性实施例包括:

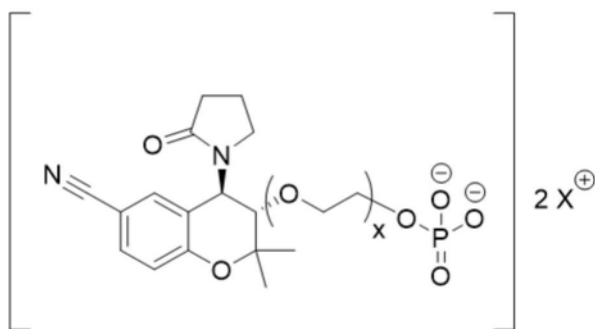


式 IIIB

[0170]

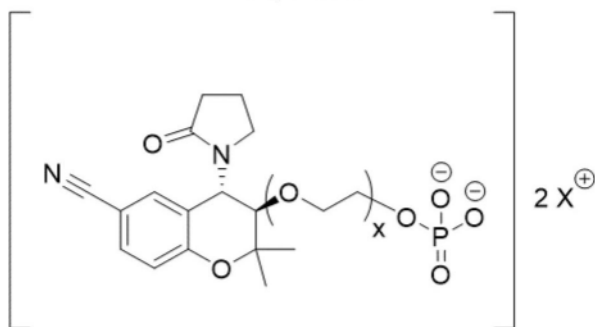


式 IIIB



式 IIIB

[0171]



式 IIIB

[0172] 在式IIIB的一个实施例中,x为1。

[0173] 在式IIIB的一个实施例中,x为2。

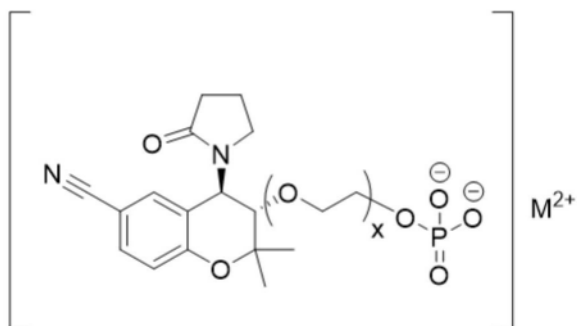
[0174] 在式IIIB的一个实施例中,x为3。

[0175] 在式IIIB的一个实施例中,x为4。

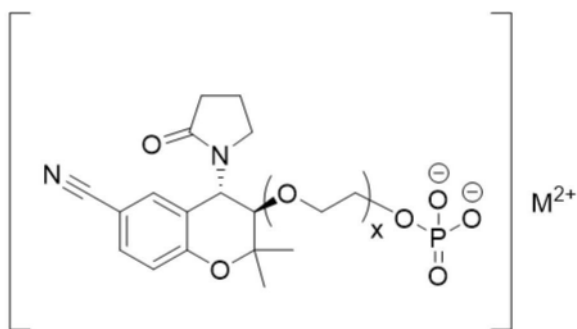
[0176] 在式IIIB的一个实施例中,x为5。

[0177] 式IIIC化合物的非限制性实施例包括:

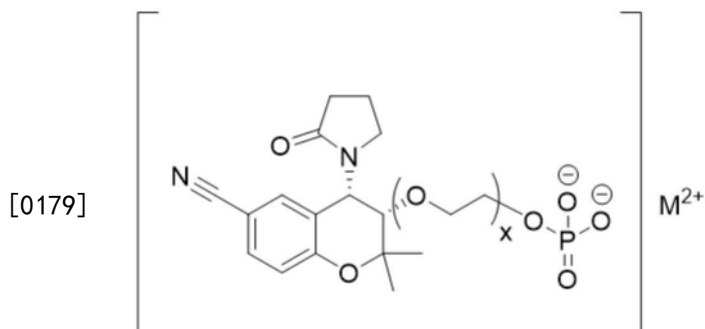
[0178]



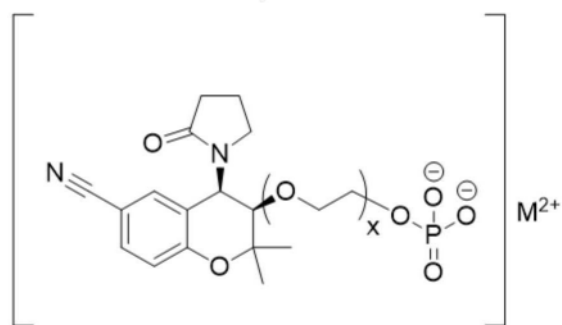
式 IIIC



式 III C



式 III C



式 III C

[0180] 在式III C的一个实施例中, x为1。

[0181] 在式III C的一个实施例中, x为2。

[0182] 在式III C的一个实施例中, x为3。

[0183] 在式III C的一个实施例中, x为4。

[0184] 在式III C的一个实施例中, x为5。

[0185] 在此描述的本发明的一部分是,如上所述的选择的药学上可接受的盐可用于基于色满卡林或左色满卡林活性的医学治疗。一般而言,药学上可接受的盐可以增加或降低药物的有效性或毒性,或者可以改变其药代动力学或其通过组织在体内的分布。例如,一种药学上可接受的盐可以聚集在一个器官中,而另一种盐可以聚集在一个不同的器官中。作为另一个例子,仅增加水溶性并不能保证化合物会穿透眼睛、到达相关的作用部位、达到足够的体内浓度或具有有益的药理作用。对于眼部局部给药,药物必须在眼睛表面停留足够长的时间才能穿透眼睛。这需要穿过眼睛表面的多个层,包括泪膜、角膜、结膜和巩膜,由于细胞膜、细胞连接以及泪膜的水性、脂质和蛋白质成分,它们都具有不同程度的亲水性和疏水

性。泪液不断更新和清洗眼睛表面,从而使局部给药变得更加复杂,而泪液又通过鼻泪管(泪管)排出。对于进入眼睛的化合物,它必须能够在被洗掉之前渗透。

[0186] 本发明的一个方面是所公开的药学上可接受的盐能够实现有用的药学效果,尤其是能以有效量进入眼部相关组织或腔室达到功效,例如进入前房、到达小梁网、进入玻璃体液或到达视网膜。因此,本发明的另一个方面是本发明所述的式I、II和III的化合物本身或其药学上可接受的盐,特别是CKLP1,如本发明进一步公开的,通常可以通过多个组织进行局部或全身递送,以在足够长的时间内保持一致的方式以治疗量递送,从而在靶组织上提供药理作用以缓和感兴趣的疾病。

[0187] 二、式I、II和III的化合物,特别是CKLP1,或其药学上可接受的盐的医学用途。

[0188] 本发明提供了新的使用方法和组合物以递送有效量的式I-III的色满卡林磷酸盐或其他前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1或其盐。本发明至少包括以下方面。

[0189] 如本发明所用,“患者”或“宿主”或“受试者”通常是人类,并且该方法用于人类治疗。在适当的情况下,范围可以包括需要治疗或预防本发明具体描述的任何疾病的非人类动物,例如哺乳动物、灵长类动物(人类除外)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔子、老鼠、老鼠、鸟等。

[0190] 长期治疗,不产生显著的快速抗药反应或耐药性

[0191] 在一个实施例中,本发明包括长期药物治疗,包括使用式I-III,包括CKLP1,的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,以不产生显著的快速抗药反应(即随着时间的推移失去活性)或耐药性的方式对眼部治疗,包括但不限于正常眼压性青光眼。快速抗药反应是随着时间的推移对药物的反应减少。它可以在初始剂量或一系列剂量后发生。耐药性是增加药物剂量以产生给定反应的要求。

[0192] 本发明提供了一种使用式I、II或III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1或其盐,以不引起显著的快速抗药反应或耐药性的方式进行长期治疗。随着时间的推移,许多药物(包括用于眼部治疗的药物)的活性的丧失尤为明显。例如,快速抗药反应是非处方眼部过敏药物的常见作用,并且在使用几种药物治疗其他眼科疾病(包括青光眼)时也观察到。快速抗药反应有多种原因,包括受体或酶的表达增加或减少。这种现象在使用 β 肾上腺素能拮抗剂和组胺时尤其明显。

[0193] 如本发明进一步描述的,根据医生的最佳判断,剂量可以使一天一次或一天多次。在一方面,它作为用于青光眼的局部滴剂进行递送,包括正常眼压青光眼或用于任何形式的高压青光眼,包括如本发明另外列举的实施例。能够长期服用稳定剂量的药物而无需改变药物或剂量强度对患者是有利的。虽然每个患者都是独一无二的,并且患者可能会根据他们的遗传或疾病表现出不同的结果,一般而言,根据本发明可实现在合适的递送系统中使用有效量的式I、II或III的色满卡林或其药学上可接受的盐进行长期治疗以用于待治疗的疾病。

[0194] 每日一次给药

[0195] 在另一个实施例中,每日一次(QD)人体给药以治疗与升高的IOP青光眼,包括但不限于原发性开角型青光眼(POAG)、原发性闭角型青光眼、儿童青光眼、假剥脱性青光眼、色素性青光眼、外伤性青光眼、新生血管性青光眼、虹膜角膜内皮青光眼(原发性开角型青光眼也称为慢性开角型青光眼、慢性单纯性青光眼和单纯性青光眼)。在一个替代实施例中,

每日一次(QD)人体给药用于治疗由晚期白内障引起的急性高压青光眼。在另一个替代实施例中,每日一次(QD)人体给药用于治疗由类固醇诱发的青光眼、葡萄膜炎性青光眼/或玻璃体内注射引起的急性高压青光眼。本发明的另一个方面是在不使用(或备选地使用)控释制剂(例如,凝胶或微粒或纳米粒子)的情况下,对人体中每日给药一次来治疗青光眼。在一个典型的实施例中,它在没有控释制剂的情况下给药,包括例如在简单的制剂中,例如磷酸盐缓冲盐水或柠檬酸盐缓冲液,任选地与眼用赋形剂一起施用,包括但不限于甘露醇或其他渗透剂。

[0196] 患者顺应性和依从性是重要的问题,每日需要给药的次数越少,就越有可能实现顺应性。每日一次的青光眼人体给药有利于将眼压维持在所需范围内,从而最大限度地减少视神经损伤,同时还优化顺应性和依从性。许多青光眼治疗必须每日多次使用才能有效治疗,或者必须配制成凝胶或受控递送材料以实现每日一次给药。然而在某些实施例中,所选有效剂量的式I、II或III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,可以以每日一次以局部滴剂或其他方便的方式给药。

[0197] 充血

[0198] 在又一个实施例中,提供了使用不会导致明显充血的有效量的CKLP1或式II或III的其他色满卡林前药或其药学上可接受的盐的眼部治疗。充血是供应器官的血管中的过量或突出的血液。眼部充血,也称为“红眼”,可包括或导致血管充血、血管过度扩张、小出血、小点状出血和/或微出血。眼部充血可能有多种原因,包括但不限于外源性刺激物、隐形眼镜、炎症、血管破裂、结膜炎(包括感染性或过敏性)、外伤、内源性眼损伤、结膜下出血、结膜出血、睑缘炎、前葡萄膜炎、青光眼或刺激性药物和环境刺激物(即太阳和风)。

[0199] 一些眼用药物或者不能解决充血问题,或者实际上会导致充血。根据本发明,使用式I、II或III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,在治疗期间不会导致患者出现明显的充血,在一个实施例中,如本发明所述的长期治疗期间。在一个实施例中,显著充血导致对患者造成足够多的变色或不适,以致患者认为这是治疗的不利影响,如果足够显著,则可导致顺应性差甚至停止治疗。本发明可以通过帮助患者顺应性和舒适性而实现本领域的进步。在一个实施例中,式I、式II或式III的化合物的施用不显著诱导至少一种独立地选自CD31和VE-钙粘蛋白的蛋白质的表达。

[0200] 在一个实施例中,式I、式II或式III的化合物的施用不显著诱导至少一种独立地选自内皮素、纤连蛋白、 α -SMA、磷酸化-eNOS和总eNOS的蛋白质的表达。

[0201] 本发明的另一方面是治疗与斯特奇-韦伯综合征相关的青光眼,这是一种影响皮肤、神经系统和有时是眼睛的先天性疾病。它有时被称为神经皮肤疾病。斯特奇-韦伯综合征可导致斯特奇-韦伯综合征引起的青光眼,影响30-70%的眼部改善患者。管理斯特奇-韦伯综合征引起的青光眼可能很复杂,许多患者需要手术或引流装置。根据本发明,可以通过施用有效量的式I、II或III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,任选地在药学上可接受的载体中,来治疗Sturge Weber综合征诱导的青光眼,如本发明所述。患者可以在医生的照顾下继续接受长期治疗。

[0202] 低血糖、高胰岛素血症和糖尿病

[0203] 低血糖症是由血液中葡萄糖水平低引起的疾病。葡萄糖是人体的主要能量来源,如果血液中的葡萄糖水平低于身体支持其能量需求的水平,就会出现许多症状。例如,患者

的血糖水平可能降至每升3.9毫摩尔或更低。低血糖症的最初症状包括心律不齐、疲劳、皮肤苍白、颤抖、焦虑、出汗、饥饿、易怒、嘴巴周围有刺痛感和/或睡眠时哭闹。随着血糖水平变得更低,这些症状会恶化,包括意识模糊、视觉障碍、癫痫发作和意识丧失。如果血糖水平降得太低,可能会导致死亡。

[0204] 低血糖症可能是由内分泌系统紊乱引起的,即身体不再自然地适当调节血糖水平。使用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,进行治疗可以帮助稳定内分泌系统并因此减少低血糖的发生或保持。

[0205] 在一个实施例中,使用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,治疗的引起低血糖的内分泌系统异常是高胰岛素血症。当身体血液中的胰岛素水平高于正常水平时,就会发生高胰岛素血症,例如空腹时每升超过175皮摩尔或进食后每升超过1600皮摩尔。胰岛素会分解葡萄糖,因此当其水平过高时,可能会出现低血糖症及其症状。

[0206] 糖尿病是一种人的血糖水平过高的疾病。糖尿病一般分为两种。1型糖尿病是一种自身免疫性疾病,当患者的免疫系统攻击并破坏胰腺中产生胰岛素的细胞时,会导致患者几乎没有或没有天然胰岛素。在2型糖尿病中,患者的细胞对胰岛素产生抵抗力,而胰腺无法制造足够的胰岛素来克服这种抵抗力。无论糖尿病的类型如何,可能的症状包括口渴、尿频、极度饥饿、不明原因的体重减轻、尿液中存在酮体、疲劳、易怒、视力模糊、溃疡愈合缓慢和频繁感染。

[0207] 本发明的一个方面是向有需要的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,以治疗糖尿病的能力。在一个实施例中,该化合物用于治疗1型糖尿病。在另一个实施例中,该化合物用于治疗2型糖尿病。

[0208] 在一个实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐以有效量的肠胃外剂型给药,用于治疗低血糖症、高胰岛素血症或糖尿病。在一个实施例中,式I-III的前药或其药学上可接受的盐通过输注和泵全天连续给药。在另一个实施例中,式I-III的前药或其药学上可接受的盐通过口服剂型给药,例如丸剂、片剂或胶囊剂。在一个实施例中,式I-III的前药或其药学上可接受的盐每日至少施用一次、两次或三次。

[0209] 在一个实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,与糖尿病治疗联合或交替施用,包括二甲双胍、磺酰脲类(格列本脲(DiaBeta, Glynase)、格列吡嗪(Glucotrol)和格列美脲(Amaryl))、美格列奈(瑞格列奈(Prandin)和那格列奈(Starlix))、DPP-4抑制剂(西格列汀(Januvia)、沙格列汀(Onglyza)和利格列汀(Tradjenta))、GLP-1受体激动剂(艾塞那肽(Byetta, Bydureon)、利拉鲁肽(Victoza)和司美格鲁肽(Ozempic))、SGLT2抑制剂(卡格列净(Invokana)、达格列净(Farxiga)和恩格列净(Jardiance))或胰岛素。

[0210] 骨骼肌肌病

[0211] 骨骼肌肌病(也称为肌原纤维肌病)是骨骼肌纤维含有导致肌肉无力的缺陷的疾病。例如,肌肉纤维可能有缺陷的肌节,这是肌肉收缩所必需的,通常由称为Z盘的棒状结构组成。Z盘将相邻的肌节连接在一起形成肌原纤维,肌纤维的基本单位。有缺陷的肌节可能在肌纤维中形成团块,显著降低肌纤维强度。

[0212] 本发明的一个方面是向有需要的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其

药理学上可接受的盐,包括CKLP1,以治疗骨骼肌肌病的能力。在一个实施例中,有效量的式I-III的前药经胃肠外、口服或局部给药以治疗骨骼肌肌病。在一个实施例中,前药是静脉内施用的。在一个实施例中,前药与皮质类固醇药物(泼尼松)、免疫抑制药物(硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素A、环磷酰胺、霉酚酸酯和他克莫司)、促肾上腺皮质激素或其他生物治疗剂,例如利妥昔单抗或肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂(英夫利昔单抗或依那西普)联合或交替给药。

[0213] 在一个实施例中,患者在结蛋白(DES)基因中具有突变。在另一个实施例中,患者在肌动蛋白(MYOT)基因中具有突变。在另一个实施例中,患者在LIM结构域结合3(LDB3)基因中具有突变。在另一个实施例中,患者在DES、MYOT或LDB3中没有突变。

[0214] 在一个实施例中,肌病为获得性的。获得性肌病可以进一步细分为炎症性肌病、中毒性肌病和与全身性疾病相关的肌病。在一个实施例中,炎症性肌病选自多发性肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎(IBM)。中毒性肌病是药物诱发的肌病,是在使用降胆固醇药物、HIV疗法、抗病毒疗法、风湿病药物和抗真菌药物时观察到的副作用(Valiyil et al. Curr Rheumatol Rep. 2010, 12, 213)。因此,在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药理学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗药物诱导的中毒性肌病。诱发中毒性肌病的药物的非限制性例子包括类固醇、降胆固醇药物(例如,他汀类药物、贝特类药物、烟酸和依折麦布)、丙泊酚、胺碘酮、秋水仙碱、氯喹、抗病毒药物和蛋白酶抑制剂、奥美拉唑和色氨酸。

[0215] 在一个替代的实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药理学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗与全身性疾病相关的肌病。全身性疾病的非限制性实例包括内分泌失调、全身性炎症性疾病、电解质失衡、危重病肌病和淀粉样蛋白肌病。

[0216] 在一个实施例中,肌病是遗传的。遗传性肌病可以进一步细分为肌营养不良症、先天性肌病、线粒体肌病和代谢性肌病。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药理学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗肌营养不良症,包括抗肌萎缩蛋白病(假肥大性肌营养不良)、强直性肌营养不良症1和2、面肩肱型肌营养不良症、眼咽型肌营养不良症或肢带型肌营养不良症。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药理学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗先天性肌病,包括线状肌病或中央核心肌病。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药理学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗代谢性肌病,包括酸性麦芽糖酶或酸性 α -1,4-葡萄糖苷酶缺乏症(庞贝氏病)、糖原贮积症3-11、肉碱缺乏症、脂肪酸氧化缺陷或肉碱棕榈酰转移酶缺乏症。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药理学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗线粒体肌病,包括Kearns-Sayre综合征(KSS)、线粒体DNA耗竭综合征(MDS)、线粒体脑肌病乳酸性酸中毒和中风样发作(MELAS)、母系遗传性耳聋和糖尿病(MIDD)、线粒体神经胃肠道脑肌病(MNGIE)、红纤维参差不齐的肌阵挛性癫痫(MERRF)、神经病变性共济失调性色素性视网膜炎(NARP)或皮尔逊综合征。

[0217] 血流引起的勃起功能障碍和女性性唤起障碍

[0218] 勃起功能障碍是一种以持续难以勃起和/或维持勃起为特征的疾病。勃起功能障碍可由多种因素引起,包括心理、情绪和身体问题。本发明的一个方面是向有需要的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药理学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗勃起功能障碍。在一个实施例中,患有勃起功能障碍的患者的耻骨区域血流量低。因此,一方面,式I-III的色满卡林前药或其药理学上可接受的盐,包括CKLP1,或其药理学上可接受的盐增加流

向耻骨区域的血流量。

[0219] 女性性唤起障碍是一种以持续难以进行和/或维持性唤起为特征的障碍。女性性唤起障碍可由多种因素引起,包括心理、情绪和身体问题。本发明的一个方面是向有需要的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗女性性唤起障碍的能力。在一个实施例中,患有女性性唤起障碍的患者的耻骨区域血流量低。因此,在一个实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,增加流向耻骨区域的血流量。

[0220] 在一个实施例中,治疗勃起功能障碍或女性性唤起障碍所需的有效量的式I-III的前药以口服给药。在一个实施例中,前药可以根据需要以乳膏、凝胶或软膏的有效量局部施用,用于治疗勃起功能障碍或女性性唤起障碍。在某些实施例中,式I-III的前药,例如CKLP1,被配制成润滑剂中的活性剂,用于治疗勃起功能障碍和/或女性性唤起障碍。

[0221] 在某些实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,以有效量与勃起功能障碍的一种或多种额外治疗联合或交替施用,包括但不限于磷酸二酯酶抑制剂(例如,西地那非、柠檬酸西地那非、伐地那非、盐酸伐地那非、他达拉非、阿伐那非)、睾酮治疗、阴茎注射(例如,ICI或海绵体内前列地尔)、尿道内药物(例如,IU或前列地尔)、阴茎植入物、治疗组合(例如包含两种药物或包含三种药物)或手术。

[0222] 在某些实施例中,有效量的式I-III化合物或其药学上可接受的盐,例如CKLP1,与针对女性性唤起障碍的一种或多种额外治疗组合施用,包括但不限于雌激素疗法、雌激素受体调节剂(例如,奥培米芬)、雄激素疗法、抗抑郁药(例如,氟班色林)或黑皮质素激动剂(例如,布美诺肽)。

[0223] 少毛症和秃顶

[0224] 眉毛和睫毛少毛症是一种在眼睑边缘的眉毛和/或睫毛上几乎没有或没有毛发生长或毛发量不足的疾病。

[0225] 本发明的一个方面是向有需要的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,以治疗少毛症的能力。在一个实施例中,患者具有导致少毛症的基因突变。在另一个实施例中,患者不具有导致少毛症的基因突变。

[0226] 在一个实施例中,式I-III的前药作为局部剂型施用到睫毛根部的上眼睑边缘。在一个实施例中,前药至少一天一次或一天两次给药。

[0227] 在某些实施例中,本发明的化合物以有效量与前列腺素类似物(例如,比马前列素)联合或交替提供。

[0228] 秃顶是脱发或没有头发,最常见于头皮。常见的脱发类型包括男性或女性型脱发、斑秃、休止期脱发(在压力情况下脱发)和生长期脱发(毛发生长周期第一阶段的异常脱发)。在一个实施例中,向有需要的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,以治疗脱发。在一个实施例中,秃顶是男性或女性型脱发。在一种实施例中,秃顶是斑秃。在一个实施例中,秃顶是休止期脱发。在一个实施例中,秃顶是生长期脱发。

[0229] 神经性疼痛和神经退行性疾病(例如帕金森病和亨廷顿病)

[0230] 神经性疼痛是一种神经损伤或神经系统故障导致射痛或灼痛的疾病。神经性疼痛可以是急性或慢性的,可能由多种因素引起,包括酗酒、截肢、化疗、糖尿病、面神经问题、艾

滋病、多发性骨髓瘤、多发性硬化症、神经或脊髓压迫、椎间盘突出、关节炎、带状疱疹、脊柱手术、梅毒或甲状腺问题。患有神经性疼痛的患者可能会出现射痛和灼痛或刺痛或麻木感。

[0231] 本发明的一个方面是向有需要的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,以治疗神经性疼痛的能力。

[0232] 在一个实施例中,有效量的式I-III化合物或其药学上可接受的盐被口服、肠内或肠胃外给药以治疗神经性疼痛。根据医疗保健提供者的指示,前药可以每日施用一次、两次或三次,只要需要即可。

[0233] 在一个实施例中,为了治疗神经性疼痛,有效量的式I-III化合物或其药学上可接受的盐与钙通道 $\alpha 2$ - δ 配体(例如普瑞巴林或加巴喷丁)、三环类抗抑郁药(例如,阿米替林、去甲替林或地昔帕明)、SNRI抗抑郁药(例如,度洛西汀或文拉法辛)或阿片类药物(例如,曲马多或他喷他多)联合或交替施用。

[0234] 神经退行性疾病是导致或导致患者神经退化的疾病。该细胞过程包括神经炎症反应,该反应涉及神经胶质细胞的激活,包括小胶质细胞和星形胶质细胞。神经退行性疾病可能使患者难以平衡、移动、说话、呼吸或记忆。神经退行性疾病包括肌萎缩侧索硬化症(ALS)、弗里德赖希共济失调综合征(Fredreich's ataxia)、亨廷顿病、路易体病、帕金森病和脊髓性肌萎缩症。

[0235] 本发明的一个方面是将有效量的本发明化合物,例如CKLP1,或其药学上可接受的盐施用于有需要的患者以治疗神经退行性疾病。在一个实施例中,神经退行性疾病是帕金森病。在另一个实施例中,神经退行性疾病是亨廷顿病。在一个替代实施例中,神经退行性疾病是阿尔兹海默症。

[0236] 神经退行性疾病的疗法包括与有效量的本发明公开的化合物的联合或交替疗法。治疗帕金森病的药物包括金刚烷胺、尼洛替尼、唑尼沙胺、司来吉兰、哌甲酯和沙丁胺醇。亨廷顿病的药物包括丁苯那嗪、硫必利、氯氮平、奥氮平、利司哌酮、喹硫平和美金刚。肌萎缩侧索硬化症(ALS)的药物包括马赛替尼(mastinib)、多替拉韦、阿巴卡韦、拉米夫定、瑞替加滨和他莫昔芬。路易体病的药物包括多奈哌齐、加兰他敏和利斯的明。治疗脊髓性肌萎缩症的药物包括诺西那生和Onasemnogene abeparvovec。

[0237] 在局部缺血、中风、抽搐或外伤后,通常给予神经保护药物以防止对大脑和/或脊髓的损伤。在一个实施例中,有效量的式I-III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,作为神经保护剂给药。在一个实施例中,化合物在局部缺血、中风、惊厥或外伤后给药。在一个实施例中,有效量的式I-III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,作为细胞保护剂给药。

[0238] 肿瘤低灌注和缺氧

[0239] 在一个方面,向患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,以治疗肿瘤低灌注或肿瘤缺氧。肿瘤低灌注是指肿瘤中的血流减少。肿瘤缺氧是指肿瘤细胞中的氧含量降低。两者之间可以有重叠。

[0240] 当肿瘤处于低灌注状态时,可能由于其生长迅速,没有足够的血流使肿瘤治疗剂能够接触到肿瘤细胞。这会产生对化疗治疗的抵抗力。在一个实施例中,向肿瘤低灌注的患者施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,使得肿瘤更容易用抗肿瘤药物如化学疗法治疗。

[0241] 在另一个实施例中,向具有非肿瘤细胞低灌注(例如由于外伤)的患者施用色满卡林前药或式I-III的药学上可接受的盐,包括CKLP1。

[0242] 当肿瘤缺氧时,由于细胞中缺氧,它处于低氧状态。缺氧的肿瘤更可能表现出转移行为。因此,一方面,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,以有效量施用于患者以治疗肿瘤缺氧,任选地与化学疗法或其他抗肿瘤治疗联合或交替施用。

[0243] 在另一个实施例中,施用有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐以任选地与血管内皮生长因子(VEFG)疗法组合来治疗缺氧或低灌注。

[0244] 在一个替代实施例中,有效量的式I-III化合物或其药学上可接受的盐与氧疗(例如,氧气面罩或夹在鼻下以提供补充氧气的小管)哮喘药物(例如,氟替卡松、布地奈德、莫米松、倍氯米松、环索奈德、孟鲁司特、扎鲁司特、齐留通、沙美特罗、福莫特罗、维兰特罗、沙丁胺醇、左沙丁胺醇、泼尼松、甲基泼尼松、奥马珠单抗、美泊珠单抗、贝那利珠单抗或瑞替珠单抗(reslizumab)联合或交替施用。

[0245] 部分心血管疾病

[0246] 不稳定型心绞痛是一种心脏无法从冠状动脉狭窄中获得足够血液和氧气的疾病,从而导致意想不到的胸痛和不适。最常见的病因是动脉粥样硬化引起的冠状动脉疾病。心绞痛可以通过血管成形术和支架放置或增强体外反搏来治疗。几种药物也可以改善症状,包括阿司匹林、硝酸盐、 β 受体阻滞剂、他汀类药物和钙通道阻滞剂。许多这些药物有不良副作用。在一个实施例中,向患有不稳定型心绞痛和相关胸痛的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。

[0247] 在一个实施例中,有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,例如CKLP1,与血管成形术、支架置入和/或增强体外反搏联合施用。在另一个实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,例如CKLP1,与阿司匹林、硝酸盐、 β 阻滞剂、他汀类药物或钙通道阻滞剂联合或交替施用。

[0248] 充血性心力衰竭(CHF)是一种慢性进行性疾病,其中心脏的心室无法将足够的血量泵送到身体的其他部位。最典型的CHF形式是左侧CHF,其中左心室无法正常泵血,并且通常会发展到右侧。CHF的四个阶段表明疾病的严重程度,也决定了各种治疗方案。如果不及时治疗,血液和其他液体会积聚在肺部、腹部、肝脏和下半身,并可能危及生命。CHF的药物包括ACE抑制剂、 β 受体阻滞剂和利尿剂。这些药物中的每一种都有相关的副作用。例如,ACE抑制剂有可能提高血液中的钾水平,某些患者不能耐受。为此,在一个实施例中,向患有CHF的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。心力衰竭可能处于第1阶段、第2阶段、第3阶段或第4阶段。

[0249] 慢性或急性心肌缺血是血流无法到达心脏,从而阻止心脏获得足够的氧气。心肌缺血可由动脉粥样硬化、血栓或冠状动脉痉挛引起。心肌缺血会导致严重的心律失常,甚至导致心脏病发作。目前对心肌缺血的治疗可能包括服用阿司匹林、硝酸盐、 β 受体阻滞剂、ACE抑制剂或降低胆固醇的药物,每种药物都有不同程度的副作用和功效。在一个实施例中,向患有慢性或急性心肌缺血的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。

[0250] 微血管功能障碍(或冠状动脉微血管疾病)是一种非阻塞性冠状动脉疾病,会导致供养心肌的小血管无法工作。微血管功能障碍患者的冠状动脉血管中没有斑块积聚,但血

管内壁受损,可导致痉挛并减少流向心肌的血流量。在本发明的另一个实施例中,提供有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗微血管功能障碍。

[0251] 冠状动脉疾病是冠状动脉壁上斑块的积聚,冠状动脉是为心脏供血的血管。这种斑块会使动脉变窄,减缓血流,如果一块斑块脱落并停留在动脉中,它会完全阻塞血流。斑块和/或血凝块阻塞流向心脏的血流称为急性心肌梗塞,通常称为心脏病发作。其症状各不相同,但通常包括胸部和手臂的压力或紧绷感、呼吸急促和/或突然头晕。通常需要紧急医疗援助。可以向患者施用一种或多种药物,包括阿司匹林、溶栓剂、抗血小板剂、血液稀释药物、硝酸甘油、 β 受体阻滞剂、ACE抑制剂或他汀类药物。潜在的外科手术包括血管成形术或搭桥手术。心脏病发作后,需要进行心脏康复,其中包括预防再次心脏病发作和随后并发症的药物。

[0252] 鉴于心脏病发作会危及生命的性质,将许多潜在的治疗剂作为可能的治疗选择是有利的。因此,在一个实施例中,将有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,施用于经历心脏病发作的患者和/或作为心脏康复的治疗。药物的给药时间由医疗保健提供者确定,包括但不限于至少两周、一个月、两个月、三个月或更长。在一个实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,在心脏病发作期间充当心脏保护剂。在一个实施例中,有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,在进行心脏手术的宿主中用作心脏保护剂。在一个实施例中,宿主正在经历烧烙过程。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗急性心肌梗塞(AMI)或心脏病发作后的左心室衰竭。在本发明的一个替代实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗冠状动脉疾病。

[0253] 在一个实施例中,有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,例如CKLP1,与ACE抑制剂、 β -阻滞剂、阿司匹林、硝酸盐、降低胆固醇的药物、他汀类药物或利尿剂联合或交替施用。

[0254] 在一个实施例中,在器官捐献之前提供有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于保护心脏。

[0255] 心律失常是心脏的不正常(过快、过慢或不规则)跳动,可能由多种疾病引起,包括冠状动脉疾病、高血压、电解质失衡或心脏病发作造成的损伤。心律失常非常普遍,每年在美国影响300万人。大多数心律失常可能是无害的,但是非常异常的心律失常会导致严重或致命的症状。如果不及时治疗,心律失常会影响心脏、大脑和其他器官,因为没有足够的血液能够到达这些器官。用于治疗心律失常的植入式设备包括起搏器或植入式心脏复律除颤器(ICD)。在一个实施例中,向患有心律失常的患者施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。在一个实施例中,向有需要的宿主提供有效治疗或预防与AMI相关的心律失常和/或心室纤颤的量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。

[0256] 在一个实施例中,将式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,例如CKLP1,与起搏器或ICD组合施用。

[0257] 内皮层是覆盖所有血管的一层细胞,负责血管的适当扩张和收缩。内皮张力是收

缩和扩张之间的平衡,在很大程度上决定了一个人的血压。内皮功能障碍是内皮层未能调节扩张/收缩。内皮功能障碍是对心血管危险因素的公认反应,反过来,通常先于动脉粥样硬化的发展。其治疗包括ACE抑制剂和他汀类药物,但其他药物的研究正在进行中。在一个实施例中,向具有内皮功能障碍的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。

[0258] 短暂性脑缺血发作(TIA)类似于中风,但仅持续几分钟,不会造成永久性损伤。就像中风一样,血液供应中的凝块会进入大脑。TIA的症状包括虚弱、麻木、瘫痪、口齿不清、头晕、失明和/或突然的剧烈头痛。在诊断出TIA后,尝试预防再次发生TIA或中风很重要。典型的药物包括抗血小板药物、抗凝剂和溶栓剂。或者,通常建议进行血管成形术。必须谨慎服用抗血小板药物和抗凝剂,因为它们会增加出血的风险。出于该原因,血管扩张剂代表了TIA的替代药物。在一个实施例中,将有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,施用于被诊断患有短暂性脑缺血发作的患者。

[0259] 颈动脉疾病是沿着颈部两侧向大脑、面部和颈部供血的颈动脉中斑块的积聚。如果一块斑块脱落并在通向大脑的血管中形成凝块,则凝块可能会导致中风。在本发明的另一个实施例中,将有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,施用于被诊断患有中风的患者。

[0260] 在一个实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,例如CKLP1,与抗血小板药物、抗凝剂或溶栓剂联合或交替施用。

[0261] 高血压是一种血液流经血管的力一直很高的情况。这通常会导致许多疾病,包括本发明讨论的心脏病和中风。在本发明的一个替代实施例中,向患有高血压的患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,作为降低血压的治疗。

[0262] 血管疾病

[0263] 雷诺病是一种罕见的血管疾病,手指和脚趾会因低温或压力而感到麻木。这会引引起手指和脚趾的颜色变化(通常是白色,然后是蓝色),并伴有麻木感。这是由于手指和脚趾的动脉在暴露于寒冷或压力时会发生血管痉挛,从而使血管变窄并暂时限制血液供应。在一个实施例中,向患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗雷诺病,其可以通过局部、肠内或肠胃外递送。

[0264] 外周动脉疾病(PAD)是一种斑块积聚在将血液输送到四肢、心脏和其他器官的动脉中的疾病。其导致动脉变窄,从而减少来自心脏的血流。PAD可能引起栓塞或血栓形成,从而导致急性肢体疾病。急性肢体疾病是可以治疗的,但如果不治疗(延误6-12小时),可能会导致截肢和/或死亡。其症状包括疼痛、苍白和/或瘫痪。在一个实施例中,施用有效量的CKLP1前药或其药学上可接受的盐用于治疗急性肢体缺血。

[0265] 慢性肢体缺血是一种晚期PAD,随着时间的推移而发展,包括肌肉疼痛、髋股关节疼痛,以及由于灌注不良和缺氧导致的最终组织损失。慢性肢体缺血与糖尿病、吸烟和高血压有关。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗慢性肢体缺血。

[0266] 血栓性静脉炎是指静脉中形成血凝块并减慢静脉中的血流。它最常影响腿部,但也可能发生在手臂或身体的其他静脉中。血栓性静脉炎可能发生在皮下或腿部或手臂更深处。血栓性静脉炎的类型包括发生在皮肤表面以下的浅表性静脉炎或浅表性血栓性静脉

炎;发生在身体深处的深静脉血栓形成(DVT);以及迁移性血栓性静脉炎特鲁索综合征(Trousseau's syndrome)或血栓性静脉炎迁移),即凝块回到身体的不同部位。在本发明的一个替代实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗血栓性静脉炎。在一个实施例中,血栓性静脉炎是浅表性血栓性静脉炎。在一个实施例中,血栓性静脉炎是深静脉血栓形成。在一个实施例中,血栓性静脉炎是迁移性血栓性静脉炎。

[0267] 慢性静脉功能不全(CVI)是当腿部静脉中的静脉壁和/或瓣膜不能有效工作时发生的一种情况,这使得血液难以从腿部返回心脏。CVI导致血液“汇集”或聚集在这些静脉中,这种汇集称为淤滞。如果对CVI不进行,压力和肿胀会增加,直到腿部最细小的血管(毛细血管)破裂。发生这种情况时,覆盖的皮肤会呈现红棕色,如果碰到或刮伤,非常容易发生破损。在本发明的一个替代实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗慢性静脉功能不全。

[0268] 肺动脉高压(PAH)是一种罕见的疾病,通常出现在青年期,主要发生在女性身上。PAH是一种导致肺部的肺动脉进行性疾病,尽管目前有可用的治疗方法,但它仍然是致命的。在一个实施例中,向患者施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗肺动脉高压。在一个实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐与PDE-5抑制剂(例如,西地那非或他达拉非)、前列腺素类血管扩张剂(例如,依前列醇、曲前列环尼尔或伊洛前列素)、鸟苷酸环化酶激动剂(例如利奥西呱)或内皮素受体拮抗剂(例如,波生坦、安立生坦或马西滕坦)联合给药。

[0269] 本发明的一些方面包括与钙通道阻滞剂(例如硝苯地平、afeditab、Procardia、氨氯地平、非洛地平、苜蓿地尔、地尔硫卓、尼卡地平、尼索地平、维拉帕米和伊拉地平)或另一种血管扩张剂(例如肼屈嗪、硝酸甘油、前列地尔、利奥西呱、奈西立肽、硝普钠、西地那非和米诺地尔)联合或交替施用本发明所述的药物。

[0270] 淋巴疾病

[0271] 淋巴系统的作用是清除体内的毒素和废物,其主要作用是将淋巴液(一种含有白细胞的液体)输送到全身以抵抗感染。该系统主要由连接到淋巴结的淋巴管组成,淋巴结过滤淋巴液。KATP通道由淋巴肌细胞表达,研究表明某些KATP通道开放剂可扩张淋巴管。

[0272] 例如,正如Garner等人最近的一项研究中的讨论所述(“KATP通道开放剂抑制淋巴收缩和淋巴流动作为外周水肿的可能机制”*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, October 25, 2020)当暴露于KATP通道开放剂,例如色满卡林、硫酸米诺地尔和二氮嗪时,离体大鼠肠系膜淋巴管的节律性收缩会逐渐受损。增加色满卡林浓度最终消除了血管的收缩,并通过减弱收缩的频率和幅度来削弱通过血管的流动。当以临床相关浓度给药时,用硫酸米诺地尔和二氮嗪观察到类似的效果。

[0273] 淋巴管的炎症称为淋巴管炎,症状通常包括受感染区域的肿胀、发红和/或疼痛。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗淋巴管炎。

[0274] 淋巴结也可能被病毒、细菌和/或真菌感染,这被称为淋巴结炎。淋巴结炎的症状还包括淋巴结周围发红或肿胀。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗淋巴管炎,在一个实施例中,式I-式III的色满

卡林前药与抗生素或抗真菌药物联合施用。

[0275] 淋巴系统的常见癌症是霍奇金淋巴瘤,其中癌症起源于称为淋巴细胞的白细胞。癌症可以从身体的任何部位开始,症状包括颈部、腋下或腹股沟的无痛淋巴结肿大。霍奇金淋巴瘤有两种主要类型:典型霍奇金淋巴瘤和结节性淋巴细胞为主的霍奇金淋巴瘤。霍奇金淋巴瘤的治疗包括化疗和/或放疗,最常见的治疗方法是单克隆抗体利妥昔单抗(Rituxan)。在一个实施例中,与化学疗法和/或放疗联合施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗霍奇金淋巴瘤。在一个实施例中,化学疗法是利妥昔单抗。

[0276] 非霍奇金淋巴瘤是由于身体产生过多的异常白细胞(称为淋巴细胞)而引起的,从而导致肿瘤。非霍奇金淋巴瘤的一个常见亚型是B细胞非霍奇金淋巴瘤。其症状包括淋巴结肿大、发烧和/或胸痛。非霍奇金淋巴瘤通过化疗和/或放疗进行治疗。一种常见的治疗方法被称为R-CHOP的方案,该方案由环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松以及单克隆抗体利妥昔单抗(Rituxan)组成。一个实施例中,与化学疗法和/或放疗联合施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗非霍奇金淋巴瘤。在一个实施例中,化学疗法由环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松以及利妥昔单抗组成。

[0277] 卡斯尔曼病是一组以淋巴结肿大为特征的淋巴组织增生性疾病,至少有三种不同的亚型:单中心卡斯尔曼病(UCD)、人类疱疹病毒8相关多中心卡斯尔曼病(HHV-8相关MCD)和特发性多中心卡斯尔曼病(iMCD)。在UCD中,肿大的淋巴结存在于单个区域,而在iMCD中,肿大的淋巴结存在于多个区域。HHV-8相关MCD与iMCD相似,肿大的淋巴结存在于多个区域,但患者也感染了人类疱疹病毒8。

[0278] 在一个实施例中,施用有效量的式I-式III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗卡斯尔曼病,包括单中心卡斯尔曼病(UCD)、人类疱疹病毒8相关多中心卡斯尔曼病(HHV-8相关MCD)和特发性多中心卡斯尔曼病(iMCD)。

[0279] 淋巴管瘤病是一种由淋巴管形成囊肿和/或病变的疾病。肿块不存在于一个单一的局部肿块中,而是分布广泛。它是一种多系统疾病,异常增殖的淋巴管扩张并浸润周围组织、骨骼和器官。这是一种罕见的疾病且在儿童和青少年中最为普遍。其没有标准的治疗方法,通常治疗仅旨在减轻症状。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗或减轻与淋巴管瘤病相关的症状。

[0280] 淋巴管扩张,也称为“淋巴管扩张症”,是淋巴管的病理性扩张。当它发生在肠道中时,会导致一种称作“肠道淋巴管扩张症”的疾病,其特征是淋巴管扩张、慢性腹泻以及血清白蛋白和球蛋白等蛋白质的丢失。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗或减轻与淋巴管扩张相关的症状。

[0281] 眼睛的独特之处在于眼睛的某些部分富含淋巴管,而眼睛的其他部分则缺乏淋巴管。眼睛的部分,包括眼睑、泪腺、结膜、角膜缘、视神经鞘、眼外肌、眼外肌锥的结缔组织中淋巴丰富,而角膜和视网膜没有淋巴。已经在眼睛中发现了许多淋巴系统疾病。眼部淋巴疾病包括但不限于结膜粘液瘤、干眼症、结膜淋巴管扩张、结膜水肿、芥子气角膜炎、角膜炎、眼眶蜂窝织炎、霰粒肿、皮肤松弛症和眼睑松弛症。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗眼部淋巴疾病。在一个实施例中,眼部淋巴病症选自结膜粘液瘤、干眼症、结膜淋巴管扩张、结膜水肿、芥子气角膜炎、角

膜炎症、眼眶蜂窝织炎、霰粒肿、皮肤松弛症和眼睑松弛症。

[0282] 还有证据表明,淋巴管而非血管原性血管,对角膜移植后的免疫排斥反应很重要(T.Dietrich et al., Journal of Immunology, 2010, 184, 2, 535-539)。因此,在一个实施例中,在角膜移植后施用式I-式III的化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,以降低免疫排斥的风险。

[0283] 线粒体疾病

[0284] 线粒体疾病是长期的、基因性的并且通常是遗传的。这些疾病是一组由线粒体呼吸链功能障碍引起的临床异质性疾病。线粒体呼吸链是有氧代谢必不可少的最终共同通路,高度依赖有氧代谢的组织器官首先参与线粒体紊乱。虽然一些线粒体疾病仅影响单个器官,但许多线粒体疾病涉及多个器官系统,并且通常具有突出的神经和肌病特征。线粒体含有对ATP敏感的钾特异性通道(mitoKATP通道)。线粒体KATP通道在线粒体体积控制和质子动力成分的调节中起重要作用。

[0285] 线粒体的独特之处在于它们有自己的DNA,称为线粒体DNA或mtDNA。这种mtDNA中的突变或核DNA(在细胞核中发现的DNA)中的突变可导致线粒体疾病。环境毒素也会引发线粒体疾病。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗线粒体疾病。

[0286] 线粒体内部是一组蛋白质,它们沿着四个链式反应(复合物I-IV)携带电子,从而产生能量。该链称为电子传输链。第五组(复合物V)产生ATP。电子传输链和ATP合酶一起形成呼吸链,该过程称为氧化磷酸化或OXPHOS。复合物I是该链的第一步,是线粒体异常最常见的部位,占呼吸链缺陷的三分之一。复合物I缺乏症通常在出生时或儿童早期出现,通常是一种进行性神经退行性疾病,并导致各种临床症状,特别是在需要高能量水平的器官和组织中,如大脑、心脏、肝脏和骨骼肌。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗复合物I缺乏症。

[0287] 许多特定的线粒体疾病与复合物I缺乏有关,包括莱伯遗传性视神经病变、线粒体脑肌病乳酸性酸中毒和中风样发作(MELAS)、红纤维参差不齐的肌阵挛性癫痫(MERRF)和Leigh综合征。

[0288] 线粒体脑肌病乳酸性酸中毒和中风样发作(MELAS)是一种进行性神经退行性疾病,尽管它可能发生在婴儿期或成年期,典型发病年龄在2至15岁之间。最初的症状可能包括中风样发作、癫痫发作、偏头痛和反复呕吐。中风样发作通常伴有癫痫发作,是MELAS的标志性症状,可导致部分瘫痪、视力丧失和局灶性神经系统缺陷。这些症状的逐渐累积效应通常会导致运动技能丧失(言语、运动和进食)、感觉受损(视力丧失和身体感觉丧失)和精神障碍(痴呆症)的可变组合。MELAS患者还可能出现其他症状,包括肌肉无力、周围神经功能障碍、糖尿病、听力损失、心脏和肾脏问题以及消化异常。乳酸通常在血液、脑脊液或两者中以高水平积聚。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗线粒体脑肌病乳酸性酸中毒和中风样发作(MELAS)。

[0289] 红纤维参差不齐的肌阵挛性癫痫(MERRF)是一种以肌阵挛为特征的多系统疾病,通常是首发症状,其次是全身性癫痫、共济失调、虚弱和痴呆。症状通常首先出现在正常早期发育后的儿童期或青春期。在超过80%的情况下,MERRF是由称为MT-TK的线粒体基因突变引起的。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III的化合物或其药学上可接受的盐,包

括CKLP1,用于治疗红纤维参差不齐的肌阵挛性癫痫(MERRF)。

[0290] Leigh综合征是一种罕见的遗传性神经退行性疾病。它通常在婴儿期变得明显,通常在病毒感染后,并且症状通常会迅速发展。早期症状可能包括吸吮能力差、头部控制和运动技能丧失、食欲不振、呕吐和癫痫发作。随着病情的进展,症状可能包括虚弱和缺乏肌张力、痉挛、运动障碍、小脑共济失调和周围神经病变。Leigh综合征可能是由于线粒体DNA或核DNA的突变所致。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗Leigh综合征。

[0291] 复合物II缺乏症的差异很大,从婴儿期的严重危及生命的症状到成年期开始的肌肉疾病,可能是由SDHA、SDHB、SDHD或SDHAF1基因的突变引起的。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗复合物II缺乏症。

[0292] 复合物III缺乏症是一种严重的多系统疾病,包括乳酸性酸中毒、肌张力减退、低血糖、发育迟缓、脑病和精神运动发育迟缓等特征。也可能发生内脏器官受累,包括肝病和肾小管病。它通常由BCS1L、UQCRB和UQCRCQ基因中的核DNA突变引起,并以常染色体隐性方式遗传。然而,它也可能是由MTCYB基因中的线粒体DNA突变引起的,这种突变由母体遗传或偶尔发生,并可能导致较轻的病情。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗复合物III缺乏症。

[0293] 复合物IV缺乏症,也称为细胞色素C氧化酶缺乏症(COX缺乏症),是一种会影响身体多个部位的疾病,包括骨骼肌、心脏、大脑和肝脏。根据症状和发病年龄的不同,COX缺乏症有四种类型:良性婴儿线粒体型、French-Canadian型、婴儿线粒体肌病型和Leigh综合征。复合物IV缺陷是由至少14个基因中的任何一个突变引起的,遗传模式取决于所涉及的基因。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗复合物IV缺乏症。

[0294] 还有许多其他类型的线粒体疾病。例如,显性视神经萎缩(DOA)是一种以视神经退化为特征的遗传性视神经疾病,通常在生命的头十年开始。受影响的人通常会出现中度视力丧失和色觉缺陷。严重程度各不相同,视力范围可以从正常到法定失明。常染色体显性遗传性视神经萎缩叠加综合征(ADOA plus)是一种罕见的综合征,会导致视力丧失、听力丧失和影响肌肉的症状。该综合征与视神经萎缩有关。ADOA plus的其他症状包括感音神经性听力损失和影响肌肉的症状,例如肌肉疼痛和虚弱。ADOA plus是由OPA1基因突变引起的。DOA和ADOA都以常染色体显性遗传方式遗传。

[0295] 在某些实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗显性视神经萎缩(DOA)或常染色体显性遗传性视神经萎缩叠加综合征(ADOA plus)。

[0296] 阿尔珀斯氏综合征(Alpers syndrome)是一种进行性神经系统疾病,始于儿童时期,在许多情况下因严重的肝病而复杂化。症状包括肌肉张力增加伴反射过度(痉挛)、癫痫发作和痴呆。大多数情况下,阿尔珀斯氏综合征是由POLG基因突变引起的。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗阿尔珀斯氏综合征。

[0297] 巴氏综合征(Barth syndrome)是一种代谢和神经肌肉疾病,几乎只发生在男性身上,主要影响心脏、免疫系统、肌肉和生长。它通常在婴儿期或幼儿期变得明显。该病的主要

特征包括心脏和骨骼肌异常(心肌病和骨骼肌病);某些称为中性粒细胞,有助于抵抗细菌感染的白细胞水平低(中性粒细胞减少症);并且,潜在的生长迟缓导致身材矮小。其他体征和症状可能包括尿液和血液中某些有机酸(如3-甲基戊二酸)水平升高,以及心内膜弹性纤维增生导致心脏左心室厚度增加,这可能导致潜在的心力衰竭。巴氏综合征是由TAZ基因突变引起的,以伴X隐性方式遗传。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗巴氏综合征。

[0298] 线粒体脂肪酸 β -氧化障碍(FAODs)是脂肪酸转运和线粒体 β -氧化中的一组异质缺陷。它们作为常染色体隐性遗传病遗传并且具有广泛的临床表现。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗线粒体脂肪酸 β -氧化障碍(FAOD)。FAOD包括CPT I缺乏症、CACT缺乏症、CPT II缺乏症、LCAD缺乏症、LCHAD缺乏症、VLCAD缺乏症、MCAD缺乏症、SCHAD缺乏症和SCAD缺乏症。

[0299] 原发性肉碱缺乏症是一种遗传病,会阻止身体使用某些脂肪作为能量,尤其是在禁食期间。体征和症状的性质和严重程度可能有所不同,但它们最常出现在婴儿期或儿童早期,可能包括严重的脑功能障碍(脑病)、心肌病、意识模糊、呕吐、肌肉无力和低血糖。该病由SLC22A5基因突变引起,并以常染色体隐性方式遗传。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗原发性肉碱缺乏症。

[0300] 胍基乙酸甲基转移酶缺乏症是一种影响大脑和肌肉的遗传性疾病。患有这种疾病的人可能会从婴儿早期到三岁开始出现症状。体征和症状可能有所不同,但可能包括轻度至重度智力障碍、反复发作、言语问题和自主运动。GAMT缺陷是由GAMT基因突变引起的。该病以常染色体隐性遗传方式遗传。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗胍基乙酸甲基转移酶缺乏症。

[0301] 原发性辅酶Q10缺乏症包括辅酶Q10缺乏症,会影响身体的许多部位,尤其是大脑、肌肉和肾脏。原发性辅酶Q10缺乏症在一个人60多岁时可以开始出现最轻微的病例,并经常导致小脑共济失调,这是指由于小脑缺陷导致的协调和平衡问题。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗原发性辅酶Q10缺乏症。

[0302] 慢性进行性外眼肌麻痹(CPEO)是一种主要以眼睛和眼睑运动相关的肌肉功能丧失为特征的病症。体征和症状往往在成年早期开始,最常见的包括移动眼睛的肌肉无力或麻痹(眼肌麻痹)和眼睑下垂(上睑下垂)。一些受影响的人还患有肌病,这在运动期间可能特别明显。CPEO可由多个基因中的任何一个突变引起,这些基因可能位于线粒体DNA或核DNA中。CPEO可以作为其他潜在疾病的一部分发生,例如共济失调神经病变谱和卡恩斯-塞尔综合征(Kearns-Sayre syndrome, KSS)。KSS是一种缓慢进展的多系统线粒体疾病,通常始于上睑下垂。最终会涉及到其他眼部肌肉,导致眼球运动瘫痪。视网膜退化通常会导致在光线昏暗的环境中看不清。在某些实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗慢性进行性外眼肌麻痹或卡恩斯-塞尔综合征。

[0303] 先天性乳酸酸中毒(CLA)是由线粒体DNA(mtDNA)突变引起的,这种突变会导致体内过多的乳酸堆积,这种情况称为乳酸酸中毒。重度CLA病例出现在新生儿期,而由mtDNA突变引起的较轻病例可能直到成年早期才会出现。新生儿期的症状包括张力减退、嗜睡、呕吐和呼吸急促。随着疾病的进展,它会导致发育迟缓、认知障碍、面部和头部发育异常以及器

官衰竭。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗先天性乳酸酸中毒(CLA)。

[0304] 伴有脑干和脊髓受累和乳酸升高的白质脑病(LBSL)是一种罕见的神经系统疾病,其特征是大多数患者出现缓慢进展的小脑共济失调(运动缺乏控制)和痉挛伴脊柱功能障碍(位置和振动觉下降)。这种疾病通常始于儿童期或青春期,但在某些情况下直到成年。症状可能包括说话困难、癫痫、学习问题、认知能力下降、意识下降、神经功能恶化和轻微头部外伤后发烧。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗伴有脑干和脊髓受累和乳酸升高的白质脑病(LBSL)。

[0305] 莱伯遗传性视神经病变(Leber hereditary optic neuropathy, LHON)是一种以视力丧失为特征的疾病。一些受影响的个体会出现类似于多发性硬化症的特征。LHON是由MT-ND1、MT-ND4、MT-ND4L和MT-ND6基因的突变引起的。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗莱伯遗传性视神经病变。

[0306] II型戊二酸血症(GA2)是一种干扰身体分解蛋白质和脂肪以产生能量的能力的疾病。大多数情况下,GA2首次出现在婴儿期或儿童早期,表现为代谢危机的突然发作,可导致虚弱、行为改变(如喂养不良和活动减少)和呕吐。GA2以常染色体隐性方式遗传,由ETFA、ETFB或ETFDH基因突变引起。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗II型戊二酸血症(GA2)。

[0307] 线粒体烯酰CoA还原酶蛋白相关神经变性(MEPAN)是由MECR基因(编码线粒体反式-2-烯酰辅酶A-还原酶蛋白)中的2个突变引起的。MEPAN的特征包括视神经萎缩和儿童期发病的肌张力障碍。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗线粒体烯酰CoA还原酶蛋白相关神经变性(MEPAN)。

[0308] 线粒体DNA(mtDNA)耗竭综合征(MDS)是一组临床上异质的线粒体疾病,其特征是受影响组织中mtDNA拷贝数减少,而mtDNA没有突变或重排。MDS具有表型异质性,可影响特定器官或器官组合,描述的主要表现是肝脑(即肝功能障碍、精神运动延迟)、肌病(即张力减退、肌肉无力、延髓无力)、脑肌病(即张力减退、肌肉无力、精神运动延迟)或神经胃肠(即胃肠道动力障碍,周围神经病变)。MDDS通常有四类:1)一种主要影响与TK2基因突变相关的肌肉的形式;2)一种主要影响与SUCLA2、SUCLG1或RRM2B基因突变相关的大脑和肌肉的形式;3)一种主要影响与DGUOK、MPV17、POLG或TWNK(也称为PEO1)突变相关的大脑和肝脏的形式;以及,4)一种主要影响与ECGF1(也称为TYMP)的突变相关的大脑和胃肠道的形式。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗线粒体DNA(mtDNA)耗竭综合征(MDS)。

[0309] 线粒体神经胃肠道脑病(MNGIE)是一种影响身体多个部位的疾病,尤其是消化系统和神经系统。MNGIE病的主要特征可以出现在从婴儿期到成年期的任何时候,但体征和症状最常从20岁开始。MNGIE病的特征还在于神经系统异常,尽管这些问题往往比胃肠道问题更轻微。受影响的个体会出现四肢刺痛、麻木和虚弱(周围神经病变),尤其是手和脚。其他神经系统体征和症状可能包括眼睑下垂(上睑下垂)、控制眼球运动的肌肉无力(眼肌麻痹)和听力损失。白质脑病是一种称为白质的脑组织退化,是MNGIE疾病的标志。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗线粒体神经胃肠道脑病(MNGIE)。

[0310] 神经病变性共济失调性色素性视网膜炎 (NARP) 综合征的特点是主要影响神经系统的多种体征和症状。从儿童期或成年早期开始,大多数NARP患者会出现手臂和腿部麻木、刺痛或疼痛(感觉神经病变)、肌肉无力以及平衡和协调问题(共济失调)。受影响的人也可能有由称为色素性视网膜炎的病症引起的视力丧失。MT-ATP6基因突变导致NARP综合征。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗神经病变性共济失调性色素性视网膜炎 (NARP) 综合征。

[0311] 皮尔逊综合征影响身体的许多部位,尤其是骨髓和胰腺。皮尔逊综合征影响骨髓中产生红细胞、白细胞和血小板的细胞(造血干细胞)。皮尔逊综合征也会影响胰腺,这会导致频繁的腹泻和胃痛、体重增加困难和糖尿病。一些患有皮尔逊综合征的儿童肝脏、肾脏、心脏、眼睛、耳朵和/或大脑也可能出现问题。皮尔逊综合征是由线粒体DNA突变引起的。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗皮尔逊综合征。

[0312] POLG相关疾病包括从婴儿期到成年晚期发病的一系列重叠表型。POLG中的突变可导致儿童早期线粒体DNA (mtDNA) 耗竭综合征或由mtDNA缺失引起的迟发综合征。POLG突变是遗传性线粒体疾病的最常见原因,多达2%的人群携带这些突变。由POLG突变引起的六种主要疾病是Alpers-Huttenlocher综合征,这是最严重的表型之一;童年肌脑肝病谱,在生命的头三年内出现;肌阵挛性癫痫肌病感觉共济失调;共济失调神经病变谱(包括以前称为线粒体隐性共济失调综合征 (MIRAS) 和感觉性共济失调神经病构音障碍和眼肌麻痹 (SANDO) 的表型);常染色体隐性进行性眼外肌麻痹;以及,常染色体显性进行性眼外肌麻痹。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗POLG相关病症。

[0313] 丙酮酸羧化酶缺乏症是一种遗传性疾病,会导致乳酸和其他潜在有毒化合物在血液中积聚。高水平的这些物质会损害身体的器官和组织,尤其是神经系统。至少存在三种类型的丙酮酸羧化酶缺乏症,A型、B型和C型,它们的区别在于其体征和症状的严重程度。该情况是由PC基因突变引起的,并以常染色体隐性遗传模式遗传。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗丙酮酸羧化酶缺乏症。

[0314] 丙酮酸脱氢酶复合物 (PDC) 缺乏症是一种代谢疾病,身体无法有效分解食物中的营养物质以用作能量。PDC缺乏症的症状包括代谢功能障碍的迹象,例如极度疲倦(嗜睡)、喂养不良和呼吸急促(呼吸急促)。其他症状可能包括神经功能障碍的迹象,例如发育迟缓、运动不受控制的时期(共济失调)、肌张力低(肌张力低下)、眼球运动异常和癫痫发作。症状通常在婴儿期开始,但体征可能首先出现在出生时或儿童后期。PDC缺乏的最常见形式是由PDHA1基因中的遗传(突变或致病性变异)引起的。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗丙酮酸羧化酶缺乏症。

[0315] TK2相关的线粒体DNA耗竭综合征的肌病形式 (TK2-MDS) 是一种导致进行性肌病的遗传性疾病。TK2-MDS的体征和症状通常始于儿童早期。其发育通常在生命早期是正常的,但随着肌肉无力的进展,患有TK2-MDS的人会失去站立、行走、进食和说话等运动技能。一些受影响的个体控制眼球运动的肌肉越来越虚弱,导致眼睑下垂(进行性外眼肌麻痹)。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗TK2相关的线粒体DNA耗竭综合征的肌病形式 (TK2-MDS)。

[0316] 选定的眼部疾病

[0317] 本发明的另外方面,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗选定的眼部疾病,如下所述。

[0318] 格雷夫斯眼病或格雷夫斯眼眶病(或甲状腺眼病或甲状腺相关眼眶病)是眼眶和眶周组织的自身免疫性炎症性疾病,疾病的典型体征包括上眼睑回缩、眼睑迟滞、肿胀和眼睛凸出。这些疾病是由甲状腺过度活跃引起的眼眶自身免疫性疾病。可以施用有效量的式I-III的CKLP1前药来治疗格雷夫斯眼病、格雷夫斯眼眶病或甲状腺相关眼眶病。该化合物可以以任何达到所需效果的方式给药,包括作为减少肿胀和发红所需的局部滴剂。在一个实施例中,式I-III的前药与皮质类固醇药物或免疫抑制药物(利妥昔单抗或霉酚酸酯)联合用药。

[0319] 眼眶肿瘤是眼眶的良性或恶性占位性病变,常导致眼球异位、运动障碍、复视、视野缺损,有时甚至完全丧失视力。通常通过手术切除眼眶肿瘤,因此药物将是一种有利的治疗选择。在一个实施例中,施用有效量的式I-式III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,用于治疗或减少眼眶肿瘤。在一个实施例中,化合物每日局部施用一次、两次、三次或更多次。在一个实施例中,在手术之前或之后施用化合物以去除或减少眼眶肿瘤。

[0320] 海绵窦血栓是在海绵窦内形成血凝块,海绵窦是大脑底部的一个空腔,可将缺氧的血液从大脑排回心脏。这是一种罕见的疾病,可分为两种类型:脓毒性海绵窦血栓和无菌性海绵窦血栓。原因通常继发于鼻子、鼻窦、耳朵或牙齿的感染。继发于海绵窦病变的常见疾病是上眼静脉血栓形成,这是一种罕见的眼眶病变,可表现为突然发作的眼球突出、结膜充血和视觉障碍。

[0321] 在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗海绵窦血栓或上眼静脉血栓。在一个实施例中,有效量与抗生素、肝素或类固醇联合或交替施用。一方面,该化合物是口服给药并且根据需要每日给予至少一次、两次、三次或更多次。

[0322] 巩膜外层/眶静脉血管炎是血管壁的炎症。眼血管炎的临床特征可以从结膜炎、巩膜外层炎、巩膜炎、外周溃疡性角膜炎、眼球突出、视网膜血管炎、眼眶炎到葡萄膜炎,取决于所涉及的血管的部位和分布。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗巩膜外层/眶静脉血管炎。在一个实施例中,前药作为局部滴剂施用。

[0323] 颈动脉海绵窦瘘是颈部动脉和眼后静脉网络之间的异常连接。瘘管会增加海绵窦的压力,这可能会压迫海绵窦周围的颅神经。这种压迫可能会损害控制眼球运动的神经功能。颈动脉海绵窦瘘可以是直接的或间接的。直接性颈动脉海绵窦瘘通常由撕裂颈动脉壁的事故或损伤引起,而间接性颈动脉海绵窦瘘往往在没有警示的情况下出现,并与高血压、动脉硬化、妊娠和结缔组织疾病有关。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗颈动脉海绵窦瘘。在一个实施例中,前药作为口服剂型施用。

[0324] 硬脑膜海绵窦分流是一种血管通路,其中血液流经颈动脉的小脑膜分支,进入海绵窦附近的静脉循环。这种疾病通常是先天性的,临床异常的发生可能与颅内静脉血栓形成有关。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,

包括CKLP1,用于治疗硬脑膜海绵窦分流。在一个实施例中,前药作为口服剂型施用。

[0325] 眼眶静脉曲张是一种血管错构瘤,其特征是与正常眼眶血管混合的低压、低流量、薄壁和可扩张的血管丛。大多数患者会出现头朝下的位置性突眼,以及因咳嗽、用力、瓦氏动作或颈静脉受压而加剧的间歇性突眼。在一个实施例中,施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗眼眶静脉曲张。在一个实施例中,前药作为口服剂型施用。

[0326] 斯特奇-韦伯综合征是一种影响某些血管发育的疾病,导致出生时大脑、皮肤和眼睛的异常。斯特奇-韦伯综合征具有三个主要特征:红色或粉红色胎记(称为葡萄酒胎记)、大脑异常(称为软脑膜血管瘤)和眼部IOP升高(青光眼)。在患有斯特奇-韦伯综合征的个体中,青光眼通常在婴儿期或成年早期发展,并可能导致视力障碍。在一些受影响的婴儿中,压力会变得非常大以致眼球出现扩大和凸出(牛眼症)。患有斯特奇-韦伯综合征的人可能在眼睛的各个部位出现异常血管缠结(血管瘤)。当这些异常血管在眼睛后部(脉络膜)发展成血管网络时,它被称为弥漫性脉络膜血管瘤,大约三分之一的斯特奇-韦伯综合征患者会出现这种情况。弥漫性脉络膜血管瘤可能导致视力丧失。当其存在时,眼睛异常通常与葡萄酒胎记发生在头部的同一侧。

[0327] 在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗斯特奇-韦伯综合征。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗斯特奇-韦伯综合征诱导的青光眼。在一个实施例中,化合物作为口服制剂每日施用一次、两次、三次或更多次。在一个实施例中,前药作为局部眼部制剂施用并且每日施用一次,以用于如本发明所定义的长期治疗。

[0328] 视网膜中央静脉阻塞,也称为CRVO,是一种从视网膜排出血液的主要静脉被部分或完全阻塞的情况。这可能会导致视力模糊和其他眼睛问题。CRVO的危险因素包括糖尿病、IOP升高和高血压。黄斑会因这种液体而肿胀,影响中央视力。最终,如果没有血液循环,眼睛中的神经细胞可能会死亡,并且可能会发生视力丧失。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗视网膜中央静脉阻塞。在一个实施例中,化合物作为局部滴剂施用,每日给药一次、两次或三次。在一个实施例中,前药与抗VEGF抑制剂联合施用,例如贝伐珠单抗(Avastin®)、雷珠单抗(Lucentis®)和阿柏西普(Eylea®)。

[0329] 视网膜分支静脉阻塞(BRVO)是视网膜静脉分支的阻塞,导致血液和液体溢出到视网膜中。BRVO的危险因素包括糖尿病、IOP升高和高血压。黄斑会因这种液体而肿胀,影响中央视力。最终,如果没有血液循环,眼睛中的神经细胞可能会死亡,并且可能会发生视力丧失。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗视网膜分支静脉阻塞(BRVO)。在一个实施例中,前药作为局部滴剂施用,每日给药一次、两次、三次或更多次。

[0330] 非动脉炎性前部缺血性视神经病变(NAION)是指流向视神经的血流减少,其由于视神经头的血液循环受损。非动脉炎性前部缺血性视神经病变与糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、小视神经、IOP升高以及睡眠呼吸暂停有关。在一个实施例中,施用有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于治疗非动脉炎性前部缺血性视神

经病变。在一个实施例中,前药作为局部滴剂施用,每日给予一次、两次、三次或更多次。

[0331] 在一些实施例中,有效量的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用作拉坦前列素的二级疗法,用于治疗如本发明所述的眼部疾病。

[0332] 在一些实施例中,可用于向有需要的宿主施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,与例如,

[0333] (1) 前列腺素类似物,例如拉坦前列素(Xalatan)、比马前列素(Lumigan)、曲伏前列素(Travatan或Travatan Z)或他氟前列素(Zioptan);

[0334] (2) α -2肾上腺素能激动剂,例如溴莫尼定(Alphagan®)、肾上腺素、地匹弗林(Propine®)或阿可乐定(Lopidine®);

[0335] (3) β -受体阻滞剂,例如噻吗洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔或卡替洛尔;

[0336] (4) ROCK抑制剂,例如瑞舒地尔、奈舒地尔(Rhopressa)、法舒地尔、RKI-1447、GSK429286A或Y-30141;

[0337] (5) 第二钾通道开放剂,例如米诺地尔、二氮嗪、尼可地尔或匹那地尔;

[0338] (6) 碳酸酐酶抑制剂,例如多佐胺(Trusopt®)、布吡佐胺(Azopt®)、乙酰唑胺(Diamox®)或醋甲唑胺(Neptazane®);

[0339] (7) PI3K抑制剂,例如渥曼青霉素、脱甲绿胶酶素、哌立福新、艾德拉尼、Pictilisib、Palomid 529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907和AEZS-136、度维利塞、GS-9820、BKM120、GDC-0032(Taselisib) (2-[4-[2-(2-异丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢咪唑[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂卓-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙酰胺)、MLN-1117((2R)-1-苯氧基-2-丁烷基氢(S)-甲基膦酸酯);或甲基(氧代){[(2R)-1-苯氧基-2-丁基]氧基}磷)、BYL-719((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯烷二甲酰胺)、GSK2126458(2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺(奥米利塞)、TGX-221((±)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-9-(1-苯基氨基乙基)-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮)、GSK2636771(2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸二盐酸盐)、KIN-193((R)-2-((1-(7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-羟基丙-1-酮)、GS-1101(5-氟-3-苯基-2-([S])-1-[9H-嘌呤-6-基氨基]-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409(N-(4-(N-(3-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)喹啉-2-基)氨基磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、BAY80-6946(2-氨基-N-(7-甲氧基-8-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢咪唑[1,2-c]喹唑)、AS 252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲基-(Z)-亚叉基]-噻唑烷-2,4-二酮)、CZ 24832(5-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-叔丁基吡啶-3-磺酰胺)、Buparlisib(5-[2,6-二(4-吗啉基)-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺)、GDC-0941(2-(1H-吡唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]甲基]-4-(4-吗啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉噻吩并[3,2-d]嘧啶-6基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(也被称为RG7422)、SF1126((8S,14S,17S)-14-(羧甲基)-8-(3-胍基丙基)-17-(羟甲基)-3,6,9,12,15-戊酮-1-(4-(4-氧代-8-苯基-4H-色满-2-基)吗啉-4-铵)-2-氧杂-7,10,13,16-四氮杂十八烷-

18-酸盐)、PF-05212384 (N-[4-[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基)-N'-[4-[4,6-二(4-吗啉基)-1,3,5-三嗪-2-基]苯基]脲 (gedatolisib)、LY3023414、BEZ235 (2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-C]喹啉-1-基]苯基]丙腈) (dactolisib)、XL765 (N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹啉-2-基)氨基磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、以及 GSK1059615 (5-[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亚甲基)-2,4-噻唑烷二酮)、PX-866 ([3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[双(丙-2-烯基)氨基]亚甲基]-5-羟基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-1,4,7-三氧代-2,3,3a,9,10,11-六氢茚并[4,5h]异色烯-10-基]乙酸酯) (也被称为 sonolisib)、Y294002、AZD8186、PF-4989216、pilaralisib、GNE-317、PI-3065、PI-103、NU7441 (KU-57788)、HS 173、VS-5584 (SB2343)、CZC24832、TG100-115、A66、YM201636、CAY10505、PIK-75、PIK-93、AS-605240、BGT226 (NVP-BGT226)、AZD6482、voxtalisib、alpelisib、IC-87114、TGI100713、CH5132799、PKI-402、copanlisib (BAY80-6946)、XL 147、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-MA (3-甲基腺嘌呤)、AS-252424、AS-604850、apiolisib (GDC-0980;RG7422) ;

[0340] (8) BTK 抑制剂,例如:依鲁替尼 (也称为 PCI-32765) (Imbruvica™) (1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)、基于二苯胺嘧啶的抑制剂,例如 AVL-101 和 AVL-291/292 (N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺) (Avila Therapeutics) (美国专利公开 No.2011/0117073,全文并入本文)、达沙替尼 ([N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻唑-5-甲酰胺]、LFM-A13 (α-氰基-β-羟基-β-甲基-N-(2,5-异溴苯基)丙烯酰胺)、GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺]、CGI-560 4-(叔丁基)-N-(3-(8-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)苯甲酰胺、CGI-1746 (4-(叔丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺)、CNX-774 (4-(4-((4-((3-丙烯酰胺苯基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺)、CTA056 (7-苄基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑[4,5-g]喹啉-6(5H)-酮)、GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059 (Ono 制药)、PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、QL-47 (1-(1-丙烯酰二氢吡啶-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮)以及 RN486 (6-环丙基-8-氟-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮);或

[0341] (9) Syk 抑制剂,例如赛度替尼 (4-(环丙基氨基)-2-((4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、恩托替尼 (6-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺)、福他替尼 ([6-({5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-4-嘧啶基}氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢

盐)、福他替尼二钠盐(6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)-嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)磷酸钠甲酯)、BAY 61-3606(2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基)-烟酰胺盐酸盐)、R09021(6-[(1R,2S)-2-氨基-环己基氨基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基氨基)-哒嗪-3-羧酸酰胺)、伊马替尼(Gleevec;4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-N-(4-甲基-3-{[4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)苯甲酰胺)、星孢菌素、GSK143(2-(((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(对甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PP2(1-(叔丁基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)、PRT-060318(2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)-4-(间甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PRT-062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、R112(3,3'-((5-氟嘧啶-2,4-二基)双(氮杂二基)二酚)、R348(3-乙基-4-甲基吡啶)、R406(6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)、白皮杉醇(3-羟基白藜芦醇)、YM193306、7-氮杂吲哚、白皮杉醇、ER-27319、PRT060318、木犀草素、芹菜素、槲皮素、非瑟酮、杨梅素、桑葚素。

[0342] 在可选的实施例中,将式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,与一氧化氮供体,包括但不限于NCX-470、NCX-1728、NCX-4251、NCX-4016、NCX-434、NCX-667、Vyzulta(拉坦前列素滴眼液)或硝普钠(SNP),联合施用于有需要的宿主。

[0343] 眼科神经保护

[0344] 神经保护是一种治疗策略,其目标是最大限度地恢复神经细胞并最大限度地减少因损伤导致的神经元细胞死亡。损伤可以是机械性的、缺血性的、退行性的或辐射的。许多神经退行性疾病与衰老有关,这可能对老年人群有害。例如,青光眼通常以视网膜神经节细胞的损失为特征,并且是老年人视力丧失和失明的主要原因。

[0345] 在一个实施例中,施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于对有需要的宿主治疗眼相关的神经退行性疾病。眼相关神经退行性疾病是与神经元或细胞,包括神经细胞,例如视网膜神经节细胞的功能障碍或退化相关的任何疾病。

[0346] 在本发明的一个实施例中,施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,作为用于减少对有需要的宿主的眼中神经元或细胞损伤的方法。在一个实施例中,施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,作为用于减少对有需要的宿主的眼中神经元或细胞损伤的方法,其中所述眼睛是青光眼的。

[0347] 在另一个实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,促进视网膜神经节细胞的存活、生长、再生和/或神经突长出。在另一个实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,防止受损神经元细胞的死亡。

[0348] 神经元细胞死亡也可能是视网膜缺血的结果,因此,在一个实施例中,施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,作为用于减少有需要的宿主在视网膜缺血后眼中的神经元或细胞损伤的方法。

[0349] 视神经病变是对视神经的损害,通常以视力丧失为特征,导致视网膜神经节细胞丧失。视神经病变有多种类型,包括缺血性视神经病变、视神经炎、压迫性视神经病变、浸润性视神经病变和创伤性视神经病变。营养性视神经病变也可能由营养不足和/或维生素B12缺乏引起。接触乙二醇、甲醇、乙胺丁醇、胺碘酮、烟草或某些药物(如氯霉素或洋地黄)会导

致中毒性视神经病变。某些形式的视神经病变可以遗传,包括莱伯遗传性视神经病变(LHON)、显性视神经萎缩、Behr综合征和Berk-Tabatznik综合征。在一个实施例中,施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,作为用于减少视神经病变的有需要的宿主眼中神经元或细胞损伤的方法。

[0350] 眼相关神经退行性疾病的其他非限制性实施例包括晶格营养不良、色素性视网膜炎、老年黄斑变性(湿性或干性)、与湿性或干性老年黄斑变性相关的光感受器变性和视神经玻璃疣。

[0351] 微创青光眼手术(MIGS)的综合或辅助治疗

[0352] 微创青光眼手术(MIGS)已成为青光眼手术发展过程中的一项创新手术。由于青光眼是一种主要由于IOP升高而导致视神经受损的疾病,因此青光眼手术的目标是降低IOP以预防或减少对视神经的损伤。

[0353] 标准青光眼手术仍被认为是一项大手术,涉及小梁切开术、快速分流术或外部管分流术,例如Ahmed、Molteno和Baerveldt型瓣膜植入物。虽然此类手术通常可以有效降低眼压和预防青光眼的进展,但它们有许多潜在的并发症,例如复视、破坏性眼部感染、引流植入物暴露、角膜肿胀和IOP过低。

[0354] 根据Saheb和Ahmed,微创青光眼手术是指一组具有以下五个优点的手术:

[0355] 1.内路(ab interno)和/或外路(ab externo)方法通过清晰的角膜切口,可以保护切口结膜;

[0356] 2.对目标组织的创伤最小的手术;

[0357] 3.证明该方法合理的降低IOP的功效;

[0358] 4.与其他青光眼手术相比,安全性高,可避免严重并发症,并且张力减退的可能性较低;以及

[0359] 5.恢复快速,对患者生活质量的影响最小。

[0360] 近年来开发了MIGS手术组以减少大多数标准青光眼手术的一些并发症,因此,在一个实施例中,式I-式III的前药作为添加剂与微创青光眼手术(MIGS)联用。

[0361] MIGS旨在通过微创手术降低青光眼患者的眼压,并理想地实现药物节省效果。MIGS过程通过使用微观尺寸的设备 and 微小的切口来工作,可以控制流出,并且通常在白内障手术时进行。虽然它们降低了并发症的发生率,但为了提高安全性而牺牲了一定程度的有效性。(Pillunat, L.E., et al., Clin Ophthalmol. 2017; 11:1583-1600)

[0362] MIGS手术组分为以下几类:

[0363] 1.小梁旁路手术(即基于角度的装置和/或结膜下分流装置);

[0364] 2.微小梁切开术(小梁切开术的微型化版本);

[0365] 3.完全内部或脉络膜上分流术;以及,

[0366] 4.更温和、更柔和的激光光凝术。

[0367] 小梁手术(小梁切开术)涉及在眼睛上使用特殊的隐形眼镜,并在高功率显微镜控制下使用微型设备切割小梁网。这样做不会损坏眼部引流通路中的任何其他组织。小梁网既可以被破坏(Trabectome或Trab360),也可以使用微型通气管装置(iStent)或使用插头形支架装置(iStent Inject)绕过。这两种程序均已获得FDA批准,但通常不能将眼压降低到足够低的水平,因此可用于青光眼的早期至中度阶段。使用这些装置,消除了小梁网的阻

力,因此主要留下远端流畅系数和巩膜外静脉压力作为进一步房水引流的限制。在某些实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用作添加剂,与Trabectome或Trab360和/或iStent/iStent Inject联合,通过在急性或慢性使用环境中在手术前后增加远端流出或降低巩膜外静脉压力来额外降低IOP以治疗青光眼。

[0368] 微小梁切开术通过将微小的、微观大小的管子插入眼睛并将液体从眼睛内部引流到眼睛外膜(结膜)下方来工作。Xen Gel Stent和PRESERFLO是两种可以使小梁切开术更安全的新设备。在美国以外进行的研究中,结果表明,与小梁切开术相比,优异的降低了压力并提高了安全性。在某些实施例中,本发明的化合物用作Xen Gel Stent和/或Preserflo用于通过额外降低IOP来治疗青光眼方案的一部分,通过在急性或慢性使用环境中在手术之前或之后增加远端流出或降低巩膜外静脉压力。

[0369] 脉络膜上分流术,包括Gold Micro-shunt、iStent Supra、Aquashunt和STARflo,通过使用具有非常小的内部开口的细管来工作,眼睛的前部连接到视网膜和眼壁之间的脉络膜上腔,以增加眼液的排出。这种手术的严重并发症相对较少,并且即使在中度严重的青光眼中也可以降低足够的压力。在某些实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,与脉络膜上分流术联合用于治疗青光眼,在急性或慢性使用环境中,通过增加远端流出量或降低巩膜外静脉压力来降低IOP。

[0370] 小梁旁路支架和分流装置是用于扩张Schlemm管的研究装置。这些过程通过分流(Eyepass Glaucoma Implant;GMP Companies,Inc.,Fort Lauderdale,FL)或通过支架本身(iStent;Glaukos Corp.,Laguna Hills,CA)促进水流入施累姆氏管。Solx Gold Micro-Shunt (OccuLogix,Inc.,Mississauga,Ontario,Canada)等其他设备将水转移到脉络膜上腔。在某些实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,与小梁旁路支架或分流装置联合用于治疗青光眼,在急性或慢性使用环境中,通过增加远端流出量或降低巩膜外静脉压力来降低IOP。

[0371] 在管理期间使用选择性激光小梁成形术(SLT)来帮助降低IOP。自开展LiGHT研究以来,它现在已更频繁地用作帮助降低IOP的一线治疗,在小梁网水平有效地工作以改善外流。在某些实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,与SLT一起使用和/或补充使用,通过在急性或慢性使用环境中在手术之前或之后增加远端流出和/或降低巩膜外静脉压力来额外降低IOP,从而治疗青光眼。

[0372] 激光光凝术以前仅用于尽管进行了小梁切开术或管分流术仍无法控制的晚期青光眼。内切光凝术和微脉冲二极管环形光凝术是激光光凝术使用的两个最新进展,并且已被证明在青光眼尚未发展的情况下有用。在某些实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于内切光凝术和微脉冲环形光凝术的方案中,通过在急性或慢性使用环境中在手术之前或之后增加远端流出和/或降低巩膜外静脉压力来额外降低IOP,从而治疗青光眼。

[0373] 内切光凝术近年来已成为难治性青光眼、小儿青光眼的广泛接受和流行的治疗方法,并作为药物控制和非控制性青光眼白内障手术的辅助手段,并结合人工晶状体放置的超声乳化术。在晶状体移除和人工晶状体植入后进行内切光凝术,方法是通过白内障切口插入内激光单元,穿过眼前节,进入眼睛鼻侧的后房。激光能量应用于睫状突以破坏产生房水的睫状上皮细胞。在某些实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包

括CKLP1,用于内切光凝术方案中,通过在急性或慢性使用环境中在手术之前或之后增加远端流出和/或降低巩膜外静脉压力来额外降低IOP,从而治疗青光眼。

[0374] 微脉冲环形光凝术以短脉冲的形式提供激光,使外科医生能够瞄准睫状体的特定区域,同时让组织有时间在脉冲之间冷却,从而最大限度地减少损伤。MicroPulse P3探头和新型Cyclo G6青光眼激光系统(Iridex)均已成功用于视网膜疾病,显示出出色的安全性和有效性。在某些实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于微脉冲环形光凝术方案中,通过在急性或慢性使用环境中在手术之前或之后增加远端流出和/或降低巩膜外静脉压力来额外降低IOP,从而治疗青光眼。

[0375] 其他设备包括前房角镜辅助经腔小梁切开术(GATT)、Kahook Dual Blade、Ab interno canaloplasty和Hydrus Microstent、iStent Supra、Xen青光眼治疗系统和InnFocus MicroShunt。在某些实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,用于这些装置的手术方案中,用于治疗如上所述的青光眼。

[0376] 激光小梁成形术,包括选择性激光小梁成形术(SLT)、氩激光小梁成形术(ALT)、准分子激光小梁造口术和微脉冲激光小梁成形术(MLT),是一种激光外科手术,通过消融小梁网的细胞并以类似于其他形式的小梁成形术和某些MIGS装置的方式改善外流,有助于降低小梁网的阻力。在某些实施例中,准分子激光小梁造口术用作附加,与激光小梁成形术联合,通过在急性或慢性使用环境中在手术之前或之后增加远端流出和/或降低巩膜外静脉压力来额外降低IOP,从而治疗青光眼。

[0377] 在一个实施例中,式I-式III的CKLP1前药用作前列腺素类似物的二级疗法,例如拉坦前列素(Xalatan)、比马前列素(Lumigan)、曲伏前列素(Travatan或Travatan Z),布诺-拉坦前列烯(Vyzulta)或他氟前列素(Zioptan)并作为本发明所述的微创青光眼手术(MIGS)的添加剂。在进一步的实施例中,MIGS是小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是微小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是脉络膜上分流术。在另一个实施例中,MIGS是小梁旁路支架或分流装置。在另一个实施例中,MIGS是选择性激光小梁成形术(SLT)。在进一步的实施例中,MIGS是激光光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是内切光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是激光小梁成形术。

[0378] 在一个实施例中,式I-式III的CKLP1前药用作拉坦前列素(Xalatan)的二级疗法和作为本发明所述的微创侵入性青光眼手术的添加剂。在进一步的实施例中,MIGS是小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是微小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是脉络膜上分流术。在另一个实施例中,MIGS是小梁旁路支架或分流装置。在另一个实施例中,MIGS是选择性激光小梁成形术(SLT)。在进一步的实施例中,MIGS是激光光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是内切光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是激光小梁成形术。

[0379] 在一个实施例中,式I-式III的CKLP1前药用作 α -2肾上腺素能激动剂的二级疗法,例如溴莫尼定(Alphagan®)、肾上腺素、地匹弗林(Propine®)或阿可乐定(Lopidine®)并作为本发明所述的微创青光眼手术(MIGS)的添加剂。在进一步的实施例中,MIGS是小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是微小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是脉络膜上分流术。在另一个实施例中,MIGS是小梁旁路支架或分流装置。在另一个实施例中,MIGS是选择性激光小梁成形术(SLT)。在进一步的实施例中,MIGS是激光光凝术。在

进一步的实施例中,MIGS是内切光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是激光小梁成形术。

[0380] 在一个实施例中,式I-式III的CKLP1前药用作 β -阻滞剂的二级疗法,例如噻吗洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔或卡替洛尔,并作为本发明所述的微创青光眼手术(MIGS)的添加剂。在进一步的实施例中,MIGS是小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是微小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是脉络膜上分流术。在另一个实施例中,MIGS是小梁旁路支架或分流装置。在另一个实施例中,MIGS是选择性激光小梁成形术(SLT)。在进一步的实施例中,MIGS是激光光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是内切光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是激光小梁成形术。在进一步的实施例中,MIGS是小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是微小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是脉络膜上分流术。在另一个实施例中,MIGS是小梁旁路支架或分流装置。在另一个实施例中,MIGS是选择性激光小梁成形术(SLT)。在进一步的实施例中,MIGS是激光光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是内切光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是激光小梁成形术。

[0381] 在一个实施例中,式I-式III的CKLP1前药用作ROCK抑制剂的二级疗法,例如瑞舒地尔、奈舒地尔(Rhopressa)、法舒地尔、RKI-1447、GSK429286A或Y-30141,并作为本发明所述的微创青光眼手术(MIGS)的添加剂。在进一步的实施例中,MIGS是小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是微小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是脉络膜上分流术。在另一个实施例中,MIGS是小梁旁路支架或分流装置。在另一个实施例中,MIGS是选择性激光小梁成形术(SLT)。在进一步的实施例中,MIGS是激光光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是内切光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是激光小梁成形术。

[0382] 在一个实施例中,式I-式III的CKLP1前药用作第二钾通道开放剂的二级疗法,例如米诺地尔、二氮嗪、尼可地尔或匹那地尔,并作为本发明所述的微创青光眼手术(MIGS)的添加剂。在进一步的实施例中,MIGS是小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是微小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是脉络膜上分流术。在另一个实施例中,MIGS是小梁旁路支架或分流装置。在另一个实施例中,MIGS是选择性激光小梁成形术(SLT)。在进一步的实施例中,MIGS是激光光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是内切光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是激光小梁成形术。

[0383] 在一个实施例中,式I-式III的CKLP1前药用作碳酸酐酶抑制剂的二级疗法,例如多佐胺(Trusopt®)、布吲佐胺(Azopt®)、乙酰唑胺(Diamox®)或醋甲唑胺(Neptazane®),并作为本发明所述的微创青光眼手术(MIGS)的添加剂。在进一步的实施例中,MIGS是小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是微小梁切开术。在进一步的实施例中,MIGS是脉络膜上分流术。在另一个实施例中,MIGS是小梁旁路支架或分流装置。在另一个实施例中,MIGS是选择性激光小梁成形术(SLT)。在进一步的实施例中,MIGS是激光光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是内切光凝术。在进一步的实施例中,MIGS是激光小梁成形术。

[0384] 三、药物组合物和剂型

[0385] 本发明所述的式I、II或III,包括CKLP1,或药学上可接受的盐可以有效量施用于需要其用于本发明所述的任何适应症的宿主,通常是人。化合物或其盐可以作为纯化学品提供,但更通常作为药物组合物施用,该药物组合物包括对需要此类治疗的宿主,通常是

人,有效量的I、II或III,包括CKLP1,或药学上可接受的盐。因此,在一个实施例中,本公开提供了药物组合物,其包含有效量的式I-III的色满卡林前药或的药学上可接受的盐,包括CKLP1,以及用于本发明所述的任何用途的至少一种药学上可接受的载体。药物组合物可包含化合物或其盐作为唯一的活性剂,或在替代实施例中,化合物或其盐和至少一种另外的活性剂。

[0386] 本发明所述的活性化合物或药物组合物的准确量将由医疗保健提供者确定,以实现所需的临床益处。

[0387] 此处考虑的药物组合物任选地包括载体,如下文进一步描述。载体必须具有足够高的纯度和足够低的毒性,以使其适合施用于被治疗的患者。载体可以是惰性的,也可以具有自身的药学益处。与化合物一起使用的载体的量足以为每单位剂量的化合物提供实际量的给药材料。代表性载体包括溶剂、稀释剂、pH调节剂、防腐剂、抗氧化剂、悬浮剂、润湿剂、粘度剂、张度剂、稳定剂及其组合。在一些实施例中,载体是水性载体。

[0388] 可以将一种或多种粘度剂添加到药物组合物中以根据需要增加组合物的粘度。有用的粘度剂的实施例包括但不限于透明质酸、透明质酸钠、卡波姆、聚丙烯酸、纤维素衍生物、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、糊精、多糖、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇(包括部分水解的聚乙酸乙烯酯)、聚乙酸乙烯酯、它们的衍生物和它们的混合物。

[0389] 用于给药的溶液、悬浮液或乳液可以用有效量的缓冲液进行缓冲,以保持适合所选给药的pH。合适的缓冲液为本领域技术人员所熟知。有用的缓冲剂的一些实施例为乙酸盐、硼酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐缓冲剂。

[0390] 本发明所述的式I、II或III,包括CKLP1,或其药学上可接受的盐,可以以达到所需结果的任何剂量强度提供并且还取决于给药途径。在某些实施例中,药物组合物在单位剂型中含有约0.1mg至约2000mg、约10mg至约1000mg、约100mg至约800mg或约200mg至约600mg的活性化合物和任选约0.1mg至约2000mg、约10mg至约1000mg、约100mg至约800mg或约200mg至约600mg的额外活性剂。实施例为具有至少约0.1、0.2、0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、900、1000、1100、1200、1250、1300、1400、1500或1600mg活性化合物或其盐的剂型。在某些实施例中,剂型具有至少约0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、75mg、100mg、200mg、400mg、500mg、600mg、1000mg、1200mg或1600mg的活性化合物或其盐。剂型中活性化合物的量是在不参考盐的情况下计算的。

[0391] 在替代实施例中,药物组合物是含有约0.005mg至约5mg、约0.003mg至约3mg、约0.001mg至约1mg、约0.05mg至约0.5mg、约0.03mg至约0.3mg,或约0.01mg至约0.1mg,或约0.01至约0.05mg的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐的化合物包括CKLP1的剂型。在一个实施例中,剂型具有至少约0.01mg、0.02mg、0.025mg或0.05mg的活性化合物或其盐。

[0392] 作为非限制性实施例,药物剂型中本发明化合物的治疗有效量可以在例如每日约0.001mg/kg至约100mg/kg或更多的范围内。式I、式II或式III的化合物或其药学上可接受的盐可以例如在非限制性实施例中以患者每日约0.1mg/kg至约35mg/kg的量施用,取决于药物在患者体内的药代动力学。在一个替代实施例中,式I、式II或式III的化合物或其药学上可接受的盐可以以患者每日约0.01mg/kg至约3.5mg/kg的量施用,取决于药物在患者体

内的药代动力学。

[0393] 在某些实施例中,式I、式II或式III的化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,被施用至少约一天、两天、三天、四天、五天、六天,七天、八天、九天、十天、两周、三周、一个月、至少两个月、至少三个月、至少四个月、至少五个月、至少六个月或更长时间,包括治疗期间的无限期。在某些实施例中,式I、式II或式III的化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,每日施用一次、两次、三次或更多次。

[0394] 缓冲剂的非限制性实例,有或没有额外的赋形剂或其他添加剂,可用作如本发明所述的适当适应症的药学上可接受的制剂,包括:例如(具有说明性但不限制浓度和pH值),醋酸盐缓冲液(0.1M,pH 5.0);BES缓冲液(2X)(0.05M,pH 6.95);Bicine(1M,pH 8.26);CAPS(1M,pH 10.4);CHES(1M,pH 9.5);柠檬酸盐缓冲液(0.1M,pH 6.0);柠檬酸盐-磷酸盐缓冲液(0.15M,pH 5.0);二乙醇胺(1M,pH 9.8);EBSS(镁、钙、酚红)(pH 7.0);甘氨酸-HCl缓冲液(0.1M,pH 3.0);甘氨酸-氢氧化钠缓冲液(0.08M,pH 10);HBSS(Hank平衡盐溶液);HEPPSO(1M,pH 7.85);HHBS(带Hepes的Hank缓冲液);盐酸-氯化钾缓冲液(0.1M,pH 2.0);咪唑-HCl缓冲液(0.05M,pH 7.0);MES(0.5M,pH 6);MOPS缓冲液(10X)(0.2M,pH 7);PBS(磷酸盐缓冲液)(1X,pH 7.4);硼酸钠缓冲液(1M,pH 8.5);TAE(1M,pH 8.6);TAE缓冲液(50X)(0.04M,pH 8.5);TBS(1M,pH 7.4);TE缓冲液10X;Tricine(1M,pH 8.05);Tris缓冲液(1M,pH 7.2);醋酸盐缓冲液(pH 3.6-5.6);碳酸盐-碳酸氢盐缓冲液(pH 9.2-10.6);柠檬酸盐缓冲液(pH 3.0-6.2);磷酸盐缓冲液(pH 5.8-8.0);磷酸钾(pH 5.8-8.0);和Trizma®缓冲液(pH 7.0-9.2)。

[0395] 下面更详细地描述了用于眼部、局部、肠内和肠胃外递送的制剂。

[0396] 眼部给药

[0397] 当用于眼部治疗时,本发明的有效量的式I、II或III,包括CKLP1,或其药学上可接受的盐可以作为例如局部制剂施用,例如溶液、悬浮液、或乳液。局部制剂通常包含药学上可接受的载体,其可以是水性或非水性载体。

[0398] 水性载体的实施例包括但不限于水溶液或悬浮液,例如盐水、血浆、骨髓抽吸物、缓冲液,例如Hank缓冲盐溶液(HBSS)、HEPES(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)、Ringers缓冲液、ProVisc®、稀释的ProVisc®、用PBS稀释的ProVisc®、Krebs缓冲液、Dulbecco的PBS、普通PBS、透明质酸钠溶液(HA,在PBS中5mg/mL),模拟体液,包括模拟房水、眼泪、血浆血小板浓缩物和组织培养基或包含有机溶剂的水溶液或悬浮液。用于眼部给药的药物制剂优选为无菌水溶液的形式。可接受的溶液包括,例如,水、Ringer溶液、磷酸盐缓冲液(PBS)、柠檬酸盐缓冲液和等渗氯化钠溶液。该制剂还可以是在无毒稀释剂或溶剂如1,3-丁二醇中的无菌溶液、悬浮液或乳液。在一个实施例中,载体是PBS。在一个实施例中,载体是柠檬酸盐缓冲液,包括柠檬酸盐缓冲液。如上所述描述了可以用于适当适应症的药学上可接受的眼用制剂中的缓冲剂的其他实施例。

[0399] 合适的非水性的药学上可接受的载体包括但不限于油酰聚乙二醇甘油酯,亚油酰聚乙二醇甘油酯,月桂酰聚乙二醇甘油酯,烃类载体、如液体石蜡(液体石蜡、矿物油),轻质液体石蜡(低粘度石蜡、全液石蜡、轻质矿物油),软石蜡(凡士林),硬石蜡,植物脂肪油、如蓖麻油、花生油或芝麻油,合成脂肪油、如中链甘油三酯(MCT,具有饱和脂肪酸的甘油三酯,优选辛酸和癸酸),肉豆蔻酸异丙酯,辛酰己酰聚乙二醇8甘油酯,辛基己酰聚氧基-8甘油

酯,羊毛醇、如十六烷基硬脂醇,羊毛脂,甘油,丙二醇,辛酸/癸酸的丙二醇二酯,聚乙二醇(PEG),半氟化烷烃(例如,如W02011/113855中所述)或其混合物。优选地,用于溶液的非水性的药学上可接受的载体是疏水的。

[0400] 在根据本发明的局部眼部药物组合物中使用的药学上可接受的赋形剂包括但不限于稳定剂、表面活性剂、基于聚合物的载体如胶凝剂、有机助溶剂、pH活性组分、渗透活性组分和防腐剂。

[0401] 在根据本发明的局部眼部药物组合物中使用的表面活性剂包括但不限于脂质,例如磷脂、磷脂酰胆碱、卵磷脂、心磷脂、脂肪酸、磷脂酰乙醇胺、磷脂、泰洛沙泊、聚乙二醇和衍生物,如PEG 400、PEG 1500、PEG 2000、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、月桂山梨坦、硬脂山梨坦、棕榈山梨坦或其混合物,优选聚山梨醇酯80。在根据本发明的局部眼部药物组合物中使用的合适的聚合物基载体如胶凝剂,包括但不限于纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、羧甲基纤维素(CMC)、甲基纤维素(MC)、羟乙基纤维素(HEC)、淀粉酶及其衍生物、支链淀粉及其衍生物、葡聚糖及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)和丙烯酸聚合物,例如聚丙烯酸或聚甲基丙烯酸的衍生物,如HEMA、卡波姆和前述的衍生物或其混合物。

[0402] 在根据本发明的药物组合物中使用的合适的pH活性组分例如缓冲剂或pH调节剂包括但不限于醋酸盐、硼酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐缓冲剂,包括磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、硼酸、硼酸钠、柠檬酸钠、盐酸、氢氧化钠。基于组合物的目标pH选择pH活性组分,其范围通常为pH 4-9。在某些实施例中,包含式I-III的化合物或其药学上可接受的盐的制剂具有约5-8、5.5-7.4、6-7.5或6.5-7的pH。在一个实施例中,该制剂包含pH约为6.5至7的柠檬酸盐缓冲剂。在另一个实施例中,制剂包含pH约为6.5至7的磷酸盐缓冲剂。在根据本发明的药物组合物中使用的合适的渗透活性组分包括但不限于氯化钠、甘露醇和甘油。

[0403] 在根据本发明的药物组合物中使用的有机助溶剂包括但不限于乙二醇、丙二醇、N-甲基吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、3-吡咯烷醇、1,4-丁二醇、二甲基乙二醇单甲醚、二甘醇单甲醚、溶缩醇、甘油、聚乙二醇、聚丙二醇。

[0404] 在根据本发明的药物组合物中使用的防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、氯化烷基二甲基苄基铵、西曲脲、西吡氯铵、苯并十二烷基溴化物、苄索氯铵、硫柳汞、氯丁醇、苯甲醇、苯氧乙醇、苯乙醇、山梨酸、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、葡萄糖酸氯己定、EDTA或其混合物。

[0405] 可以将粘度剂添加到药物组合物中以根据需要增加组合物的粘度。有用的粘度剂的实施例包括但不限于透明质酸、透明质酸钠、卡波姆、聚丙烯酸、纤维素衍生物、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、糊精、多糖、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇(包括部分水解的聚乙酸乙烯酯)、聚乙酸乙烯酯、它们的衍生物以及它们的混合物。在一种实施例中,粘度剂是透明质酸并且透明质酸是交联的。在一个实施例中,粘度剂是透明质酸并且透明质酸是线性的。

[0406] 局部剂型可以根据需要,例如每日一次(q.d.),每日两次(b.i.d.),每日三次(t.i.d.),每日四次(q.i.d.),隔天一次(Q2d),每三日一次(Q3d),或提供治疗本发明所述病症的任何剂量方案施用。

[0407] 在某些非限制性实施例中,所述药物组合物为眼部剂型,其含有约0.005mg至约5mg、约0.003mg至约3mg、约0.001mg至约1mg、约0.05mg至约0.5mg、约0.03mg至约0.3mg、或

约0.01mg至约0.1mg、或约0.01mg至约0.05mg的式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐的化合物,包括CKLP1。

[0408] 在某些实施例中,眼用溶液包含以mg/mL测量的约0.1%至5.0%的式I-III化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施例中,眼用溶液包含以mg/mL测量的约5%至30%的式I-III化合物。在某些实施例中,眼用溶液包含以mg/mL测量的约0.2%至4.5%、0.3%至3.0%、0.4%至2.0%或0.5%至1.5%的式I-III化合物。在某些实施例中,溶液包含至少10%、至少8%、至少5%、至少4%、至少3%、至少2%、至少1%、至少0.9%、至少0.7%、至少0.5%、至少0.3%或至少0.1%的式I-III化合物。在其他实施例中,溶液包含至少30%、至少25%、至少20%或至少15%的式I-III化合物。在某些实施例中,溶液包含约0.2%、0.4%或0.8%的式I-III化合物或其盐。在某些实施例中,溶液包含约0.5%、1%或2%的式I-III化合物或其盐。

[0409] 在替代实施例中,眼用溶液包含以mg/mL测量的约0.01%至5.0%的式I-III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。在某些实施例中,溶液包含以mg/mL测量的约0.01%至3%、0.01%至1.0%、0.01%至0.5%、0.01%至0.1%、0.01%至0.08%或0.01%至0.05%的式I-III化合物。

[0410] 在其他实施例中,溶液具有浓度为约2.5mM至500mM范围内的式I-III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。在某些实施例中,浓度不大于约550mM、500mM、450mM、400mM、350mM、300mM、250mM、200mM、150mM、100mM、50mM、45mM、40mM、35mM、30mM、25mM、20mM、15mM、10mM、8mM、6mM、5mM、4mM、3mM、2.5mM、2.0mM、1.5mM或1.0mM。

[0411] 在替代实施例中,溶液具有浓度为约0.1mM至2.5mM范围内的式I-III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。在某些实施例中,浓度不大于约1.0mM、0.9mM、0.8mM、0.7mM、0.6mM、0.5mM、0.4mM、0.3mM、0.2mM或0.1mM。

[0412] 在某些实施例中,式I-III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,其浓度在约0.2%-2%的范围内(相当于5mM至52mM溶液)。在某些实施例中,浓度为至少0.2%(相当于5M)、至少0.4%(相当于10mM)、至少0.5%(相当于12.5mM)、至少0.8%(相当于20mM)、至少1%(相当于大约25mM),或至少2%(相当于大约50mM)。

[0413] 在替代实施例中,式I-III化合物或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,其浓度在约0.02%-0.2%的范围内。在一个实施例中,浓度为至少0.02%、至少0.04%、至少0.05%、至少0.08%、至少0.1%或至少0.2%。

[0414] 式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,也可用于使用替代途径的眼部治疗:玻璃体内、基质内、前房内、棒下,视网膜下,球后、球周、脉络膜上、脉络膜下、脉络膜、结膜、结膜下、巩膜外、眼周、经巩膜、后巩膜旁、角膜周围或泪管注射,或通过粘液、粘蛋白或粘膜屏障,以立即或控释方式或通过眼部装置或注射。在一个实施例中,眼用装置为释放如式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1的隐形眼镜。

[0415] 在一个实施例中,通过脉络膜上注射施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐的化合物,包括CKLP1。脉络膜上给药在如下的美国专利,第9,636,332号;第9,539,139号;第10,188,550号;第9,956,114号;第8,197,435号;第7,918,814号;和PCT申请,WO 2012/051575;WO 2015/095772;WO 2018/031913;WO 2017/192565;WO 2017/190142;WO 2017/120601;以及WO 2017/120600中进行了描述。

[0416] 用于将药物微创递送至脉络膜上腔的装置可包括用于将药物或含药材料直接注射至脉络膜上腔的针头。该装置还可以包括用于将针推进通过结膜和巩膜组织到达或恰好邻近脉络膜上腔而不对脉络膜内层穿孔或损伤的元件。可以通过非侵入性成像(例如超声或光学相干断层扫描)、设备的组织接触部分上的外部深度标记或停止、结合到设备中的深度或位置传感器或这种传感器的组合。例如,输送装置可以在前导尖端处结合传感器,例如光管或超声传感器,以确定脉络膜的深度和位置,或者结合压力传感器,以确定进入脉络膜上腔的局部流体压力的变化。在某些实施例中,脉络膜上注射用26、27、28、29或30号规格的薄壁或规则壁针进行。在替代实施例中,脉络膜上注射用31、32或33号的薄壁或规则壁针进行。在另外的替代实施例中,脉络膜上注射用34号或更小规格的薄壁或规则壁针进行。

[0417] 在标题为“*Intracameral Implant for Treatment of an Ocular Condition*”(Envisia Therapeutics, Inc.)的W0/2015/085251中提供了如何递送活性化合物的其他非限制性实施例;标题为“*Engineered Aerosol Particles, and Associated Methods*”的W0/2011/008737,标题为“*Geometrically Engineered Particles and Methods for Modulating Macrophage or Immune Responses*”的W0/2013/082111,标题为“*Degradable compounds and methods of use thereof, particularly with particle replication in non-wetting templates*”的W0/2009/132265,标题为“*Interventional drug delivery system and associated methods*”的W0/2010/099321,标题为“*Polymer particle composite having high fidelity order, size, and shape particles*”的W0/2008/100304,标题为“*Nanoparticle fabrication methods, systems, and materials*”(Liquidia Technologies, Inc. and the University of North Carolina at Chapel Hill)的W0/2007/024323,标题为“*Iontophoretic Delivery of a Controlled-Release Formulation in the Eye*”(Liquidia Technologies, Inc. and Eyegate Pharmaceuticals, Inc.)的W0/2010/009087,和标题为“*Compositions and Methods for Intracellular Delivery and Release of Cargo*”的W0/2009/132206,标题为“*Nanoparticles for cosmetic applications*”的W0/2007/133808,标题为“*Medical device, materials, and methods*”的W0/2007/056561,标题为“*Method for producing patterned materials*”的W0/2010/065748,标题为“*Nanostructured surfaces for biomedical/ biomaterial applications and processes thereof*”(Liquidia Technologies, Inc.)的W0/2007/081876。

[0418] 在一个实施例中,式I-式III的色满卡林前药作为贮库储存在组织中,然后随时间缓慢释放,其转化为左色满卡林以诱导产生降低IOP的作用。在一个实施例中,式I-式III的色满卡林前药储存在小梁网中,然后缓慢释放到近端远端流出通路。在一个实施例中,向有需要的宿主,包括人,施用式I-式III的色满卡林前药剂型后恢复到基线IOP为至少约12小时、至少约24小时、至少约36小时、至少约48小时、至少约60小时或至少约72小时。

[0419] 局部皮肤或透皮给药

[0420] 施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,还可以包括局部或透皮施用。适合局部施用于皮肤的药物组合物可以采取凝胶、软膏、乳膏、洗剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油的形式,并且可以任选地包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、酒精或其组合。

[0421] 适用于透皮给药的药物组合物可以以离散贴剂的形式存在,该贴剂适合于长时间与接受者的表皮保持密切接触。适用于透皮给药的药物组合物也可以通过离子电渗疗法递送(参见,例如,Pharmaceutical Research 3(6):318(1986))并且通常采用活性化合物的任选缓冲水溶液的形式。在一个实施例中,提供了用于将药物递送穿过或进入生物组织,特别是皮肤,的微针贴片或装置。微针贴片或装置允许药物以临床相关的速率穿过或进入皮肤或其他组织屏障,最小化或消除对组织的损伤、疼痛或刺激。

[0422] 多种护肤活性和非活性成分可以有利地与根据本发明的化合物组合,包括但不限于,调理剂、皮肤保护剂、其他抗氧化剂、紫外线吸收剂、防晒活性剂、清洁剂、粘度调节剂、成膜剂、润肤剂、表面活性剂、增溶剂、防腐剂、香料、螯合剂、发泡剂或消泡剂、遮光剂、稳定剂、pH调节剂、吸收剂、抗结块剂、滑爽调节剂、各种溶剂、增溶剂、变性剂、研磨剂、填充剂、乳液稳定剂、悬浮剂、着色剂、粘合剂、调理剂-润肤剂、表面活性剂乳化剂、生物制品、抗痤疮活性剂、抗皱和抗皮肤萎缩活性剂、皮肤屏障修复助剂、美容舒缓助剂、局部麻醉剂、人工晒黑剂和促进剂、亮肤活性剂、抗微生物和抗真菌活性剂、皮脂刺激剂、皮脂抑制剂、保湿剂和/或它们的组合。

[0423] 调理剂通常可用于通过增湿、水合、增塑、润滑和封闭或其组合,在局部施用和之后改善皮肤的外观和/或感觉。调理组分的非限制性实施例包括但不限于矿物油、凡士林、 C_7 - C_{40} 支链烃、 C_1 - C_{30} 羧酸的 C_1 - C_{30} 醇酯、 C_2 - C_{30} 二羧酸的 C_1 - C_{30} 醇酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的甘油一酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的甘油二酯、 C_1 - C_{30} 羧酸甘油三酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的乙二醇单酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的乙二醇二酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的丙二醇单酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的丙二醇二酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的单酯和糖的聚酯、聚二烷基硅氧烷、聚二芳基硅氧烷、聚烷芳基硅氧烷、具有3至9个硅原子的环聚甲基硅氧烷、植物油、氢化植物油、聚丙二醇 C_4 - C_{20} 烷基醚、二 C_8 - C_{30} 烷基醚及其混合物。具有约7至约40个碳原子的直链和支链烃的非限制性实施例包括但不限于十二烷、异十二烷、角鲨烷、胆固醇、氢化聚异丁烯、二十二烷、十六烷、异十六烷、 C_7 - C_{40} 异构烷烃、 C_1 - C_{30} 羧酸的甘油一酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的甘油二酯、 C_1 - C_{30} 羧酸甘油三酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的乙二醇单酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的乙二醇二酯、 C_1 - C_{30} 羧酸的丙二醇单酯和 C_1 - C_{30} 羧酸的丙二醇二酯,包括直链、支链和芳基羧酸,以及这些材料的丙氧基化和乙氧基化衍生物。

[0424] 糖的非限制性实施例包括蔗糖、甘露醇、海藻糖、葡萄糖、阿拉伯糖、岩藻糖、甘露糖、鼠李糖、木糖、D-木糖、葡萄糖、果糖、核糖、D-核糖、半乳糖、右旋糖、葡聚糖、乳糖、麦芽糖糊精、麦芽糖、甘油、赤藓糖醇、苏糖醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、山梨醇、半乳糖醇、岩藻糖醇、艾杜糖醇、肌醇、庚七醇、异麦芽糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、麦芽三糖醇、麦芽四糖醇、聚乙二醇、阿斯巴甜、糖精、甜叶菊、三氯蔗糖、乙酰磺胺酸钾、爱德万甜(advantame)、阿力甜、纽甜和三氯蔗糖。

[0425] 可用于组合物中的防晒剂的非限制性实施例包括2,4-二羟基二苯甲酮的4-N,N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯、4-N,N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯与4-羟基二苯甲酰基甲烷、2-羟基-4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酮的4-N,N-(2-乙基己基)-甲基氨基苯甲酸酯、4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酰基甲烷的4-N,N-(2-乙基己基)-甲基氨基苯甲酸酯、2-乙基己基-对甲氧基肉桂酸酯、N,N-二甲基-对氨基苯甲酸2-乙基己酯、对氨基苯甲酸、2-苯基苯并咪唑-5-磺酸、奥克利林、羟苯甲酮、水杨酸三甲环己酯、水杨酸辛酯、4,4'-甲氧基-叔丁基二苯甲酰基甲烷、4-异丙基二苯甲酰基甲烷、3-亚苄基樟脑、3-(4-甲基亚苄基)樟脑、二氧化钛、

氧化锌、二氧化硅、氧化铁及其混合物。其他有用的防晒剂包括4-氨基苯甲酸(PABA)、亚苄基樟脑、丁基甲氧基二苯甲酰甲烷、二乙醇胺对甲氧基肉桂酸酯、5-二氧苯酮、乙基二羟丙基PABA、氨基苯甲酸甘油酯、水杨酸三甲环己酯、异丙基二苯甲酰甲烷、2-羟基-1,4-萘醌和二羟基丙酮、氨基苯甲酸薄荷酯、氨基苯甲酸甲酯、甲基亚苄基樟脑、奥克立林、辛基二甲基PABA、辛基甲氧基肉桂酸酯、羟苯甲酮、2-苯基苯并咪唑-5-磺酸、红凡士林、舒利苯酮、二氧化钛、水杨酸三乙醇胺、氧化锌及其混合物。

[0426] 可以使用的防晒霜的确切数量将根据所选的防晒霜和要达到的所需的防晒系数(SPF)而有所不同。

[0427] 可以将粘度剂添加到局部制剂中以根据需要增加组合物的粘度。有用的粘度剂的实施例包括但不限于水溶性聚丙烯酸和疏水改性的聚丙烯酸树脂,例如卡波普(Carbopol)和Pemulen;淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和木薯淀粉;树胶,例如瓜尔豆胶和阿拉伯树胶;以及纤维素醚,例如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素等。

[0428] 多种乳化剂也十分有用,包括但不限于脱水山梨醇酯、甘油酯、聚甘油酯、甲基葡萄糖酯、蔗糖酯、乙氧基化脂肪醇、氢化蓖麻油乙氧基化物、脱水山梨醇酯乙氧基化物、聚合乳化剂、有机硅乳化剂、甘油单酯,优选 C_{16} - C_{22} 饱和、不饱和和支链脂肪酸的甘油单酯,例如油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单山萘酸甘油酯及其混合物; C_{16} - C_{22} 饱和、不饱和和支链脂肪酸的聚甘油酯,例如聚甘油4异硬脂酸酯、聚甘油3油酸酯、双甘油单油酸酯、四甘油单油酸酯及其混合物;甲基葡萄糖酯,优选 C_{16} - C_{22} 饱和、不饱和和支链脂肪酸的甲基葡萄糖酯,例如甲基葡萄糖二油酸酯、甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯(methyl glucose sesquihydroxystearate)及其混合物;蔗糖脂肪酸酯,优选 C_{12} - C_{22} 饱和、不饱和和支链脂肪酸的蔗糖酯,例如蔗糖硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯(例如,CRODESTA.RTM.F10),以及它们的混合物, C_{12} - C_{22} 乙氧基化脂肪5醇,例如oleth-2、oleth-3、steareth-2及其混合物;氢化蓖麻油乙氧基化物,例如PEG-7氢化蓖麻油;脱水山梨醇酯乙氧基化物,例如PEG-40失水山梨醇全油酸酯(PEG-40sorbitan peroleate)、聚山梨醇酯-80及其混合物;聚合乳化剂,例如乙氧基化十二烷基二醇共聚物;和有机硅乳化剂,例如月桂基甲基硅氧烷共聚醇、鲸蜡基聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷共聚醇及其混合物。

[0429] 全身给药

[0430] 在另一个实施例中,式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1,通过实现所需效果的任何全身途径以有效量给药。实施例是肠内或肠胃外给药,包括通过口服、口腔、舌下、静脉内、皮下、肌肉内、鞘内或鼻内递送,包括溶液、悬浮液、乳液或冻干粉末。在一些情况下,组合物以液体形式分布或包装。或者,制剂可以包装为固体,例如通过合适的液体制剂的冻干获得。固体可以在给药前用适当的载体或稀释剂重构。在一个实施例中,化合物通过栓剂、乳膏、凝胶、洗剂或软膏经阴道给药。

[0431] 其他给药形式包括口服、直肠、舌下、唇下或口腔,这些途径的典型剂型包括丸剂、片剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂、乳剂或栓剂。

[0432] 在一个实施例中,通过吸入肺部途径施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。用于肺部给药的剂型包括推进剂、非水吸入器、干粉吸入器以及喷射或超声雾化器。

[0433] 口服给药

[0434] 在一个方面,口服施用式I-III的色满卡林前药或其药学上可接受的盐,包括CKLP1。可以使用任何所需的技术来配制色满卡林前药,包括将前药配制成纯化学品(例如粉末、形态形式、无定形形式或油),或将前药与药学上可接受的赋形剂混合。所得的用于口服递送的药学上可接受的组合物包含有效量的前药或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0435] 辅料

[0436] 药学上可接受的赋形剂应该具有足够高的纯度和足够低的毒性,以使其适合施用于被治疗的患者。赋形剂可以是惰性的,也可以具有自身的药用价值。与化合物结合使用的赋形剂的量足以为每单位剂量的化合物提供实际量的给药材料。赋形剂的类别包括但不限于粘合剂、缓冲剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、填充剂、调味剂、助流剂、润滑剂、pH调节剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂、增溶剂、压片剂和润湿剂。示例性的药学上可接受的赋形剂包括糖、淀粉、纤维素、粉状黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石粉和植物油。其他基质材料、填料或稀释剂的实施例包括乳糖、甘露醇、木糖醇、微晶纤维素、二磷酸钙和淀粉。表面活性剂的实施例包括十二烷基硫酸钠和聚山梨醇酯80。药物络合剂或增溶剂的实施例包括聚乙二醇、咖啡因、氧杂蒽、龙胆酸和环糊精。崩解剂的实施例包括羟基乙酸淀粉钠、海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、胶体二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠。粘合剂的实施例包括甲基纤维素、微晶纤维素、淀粉、树胶和黄蓍胶。润滑剂的实施例包括硬脂酸镁和硬脂酸钙。pH调节剂的实施例包括,酸例如柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、乳酸、天冬氨酸、琥珀酸、磷酸等;碱例如乙酸钠、乙酸钾、氧化钙、氧化镁、磷酸三钠、氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化铝等,以及通常包含酸和所述酸的盐的混合物的缓冲剂。任选地,药物组合物中可以包括其他活性剂,只要它们基本上不干扰本发明化合物的活性。

[0437] 在某些实施例中,赋形剂选自磷酸甘油酯;磷脂酰胆碱;二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC);二油基磷脂酰乙醇胺(DOPE);二油氧基丙基三乙基铵(DOTMA);二油酰磷脂酰胆碱;胆固醇;胆固醇酯;二酰基甘油;二酰基甘油琥珀酸酯;二磷脂酰甘油(DPPG);己烷癸醇;脂肪醇,聚乙二醇(PEG);聚氧乙烯-9-月桂基醚;表面活性脂肪酸,例如棕榈酸或油酸;脂肪酸;脂肪酸甘油单酯;脂肪酸甘油二酯;脂肪酸酰胺;脱水山梨醇三油酸酯(Span®85)甘胆酸盐;脱水山梨醇单月桂酸酯(Span®20);聚山梨醇酯20(Tween®20);聚山梨醇酯60(Tween®60);聚山梨醇酯65(Tween®65);聚山梨醇酯80(Tween®80);聚山梨醇酯85(Tween®85);聚氧乙烯单硬脂酸酯;表面活性剂;泊洛沙姆;脱水山梨醇三油酸酯等脱水山梨醇脂肪酸酯;卵磷脂;溶血卵磷脂;磷脂酰丝氨酸;磷脂酰肌醇;鞘磷脂;磷脂酰乙醇胺(脑磷脂);心磷脂;磷脂酸;脑苷脂;磷酸二十六酯;二棕榈酰磷脂酰甘油;硬脂胺;十二胺;十六胺;乙酰棕榈酸酯;甘油蓖麻油酸酯;硬脂酸十六烷基酯;肉豆蔻酸异丙酯;泰洛沙泊;聚(乙二醇)5000-磷脂酰乙醇胺;聚(乙二醇)400-单硬脂酸酯;磷脂;具有高表面活性剂性能的合成和/或天然洗涤剂;脱氧胆酸盐;环糊精;离液盐;离子对剂;葡萄糖、果糖、半乳糖、核糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、纤维二糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、甘露糖醛酸、葡萄糖胺、半乳糖胺和神经氨酸;支链淀粉、纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟纤维素(HC)、甲基纤维素(MC)、葡聚糖、环糊精、糖原、羟乙基淀粉、角叉菜胶、糖基、直链淀粉、壳聚糖、N,O-羧甲基壳聚糖、海藻胶和海藻酸、淀粉、甲壳素、菊粉、

魔芋、葡甘聚糖、石耳多糖、肝素、透明质酸、凝胶多糖和黄原胶、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇和乳糖醇、普朗尼克聚合物、聚乙烯、聚碳酸酯(例如聚(1,3-二噁烷-2酮))、聚酸酐(例如聚(癸二酸酐))、聚富马酸丙酯、聚酰胺(例如聚己内酰胺)、聚缩醛、聚醚、聚酯(例如聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙交酯-乙交酯、聚己内酯、聚羟基酸(例如聚(β -羟基链烷酸酯))、聚(原酸酯)、聚氰基丙烯酸酯、聚乙烯醇、聚氨酯、聚磷腈、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚脲、聚苯乙烯和多胺、聚赖氨酸、聚赖氨酸-PEG共聚物,以及聚(乙烯亚胺)、聚(乙烯亚胺)-PEG共聚物、甘油单辛癸酸酯、丙二醇、维生素E TPGS(也称为d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、明胶、二氧化钛、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物(PEO/PP0)、聚乙二醇(PEG)、羧甲基纤维素钠(NaCMC)或醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。

[0438] 口服剂型

[0439] 用于口服给药的典型剂型包括丸剂、片剂、胶囊剂、凝胶帽、溶液剂、混悬剂或乳剂。该剂型还可以以区室化为特征。例如,当剂型是丸剂、片剂或胶囊剂时,它可以具有不同的材料层,这些材料层具有不同的赋形剂或不同浓度的赋形剂。例如,肠溶包衣口服片剂可用于提高化合物在口服给药途径中的生物利用度。肠溶衣将是一层赋形剂,可使片剂在胃酸中存活。最有效的剂型将取决于所选特定药剂的生物利用度/药代动力学以及患者疾病的严重程度。口服剂型是特别优选的,因其易于给药和对患者依从性预期有利。

[0440] 在某些实施例中,口服剂型包含一种或多种如本发明所述的另外的活性剂。在某些实施例中,第二活性剂与本发明的化合物分开给药。

[0441] 在另一个实施例中,可以将一种剂型转化为另一种剂型以有利地改善性质。例如,当制备固体药学上可接受的组合物时,合适的液体制剂可以是冻干的。固体可以在给药前用适当的载体或稀释剂重构。

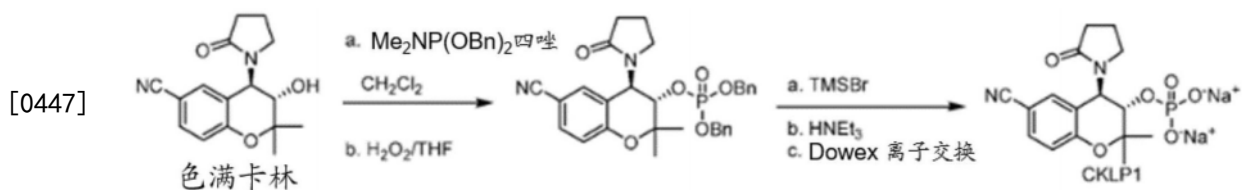
[0442] 口服药物组合物可以含有任何量的达到所需结果的活性化合物,例如0.1-99重量%(wt.%)的化合物,通常至少约5wt.%的化合物。一些实施例包含至少约10%、15%、20%、25wt.%至约50wt.%或约5wt.%至约75wt.%的化合物。

[0443] 口服剂型可以根据需要,例如每日一次(q.d.),每日两次(b.i.d.),每日三次(t.i.d.),每日四次(q.i.d.),隔天一次(Q2d),每三日一次(Q3d),或提供治疗本发明所述病症的任何剂量方案施用。

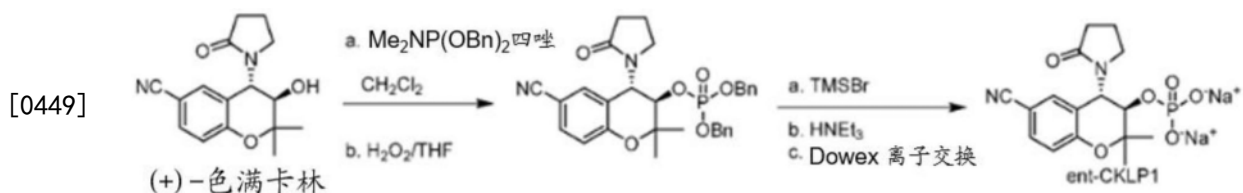
[0444] 本发明的化合物及其药学上可接受的盐的一般合成。

[0445] 本发明所述的药学上可接受的盐可以根据已知方法制备。例如,本领域技术人员可以通过以下方案1和方案2制备CKLP1或其对映异构体(ent-CKLP1)的钠盐。可以对这些合成序列进行各种修饰以制备其他药学上可接受的盐。下面对该过程进行更详细地描述。

[0446] 通用方案1:



[0448] 通用方案2:



[0450] Roy Chowdhury等人在J.Med.Chem., 2016, 59 (13), 6221-6231和W02015/117024申请中更详细地描述了CKLP1和ent-CKLP1的这些方案和其他合成方法。

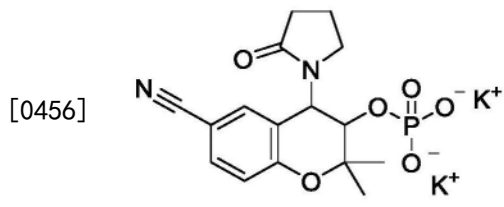
[0451] 从((3S, 4R)-6-氰基-2,2-二甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯并二氢吡喃-3-基)磷酸二苄酯合成CKLP1和ent-CKLP1

[0452] 通过注射器向((3S, 4R)-6-氰基-2,2-二甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯并二氢吡喃-3-基)磷酸二苄酯(65.5mg, 0.120mmol)的无水CH₂Cl₂(3mL)溶液中加入TMSBr(53μL, 0.40mmol)。搅拌6小时后,将反应混合物减压浓缩。所得残余物通过色谱法纯化(0%乙腈/20mM醋酸三乙胺缓冲液至100%乙腈,顺式柱),冻干后得到53.5mg白色固体。为了制备钠盐,用12cm的DOWEX 50W2(50-100目)离子交换树脂填充1cm宽的柱。通过依次用1:1乙腈/水、1M NaHCO₃水溶液、水、最后1:1乙腈/水依次洗涤来制备色谱柱。将反应产物溶解在1:1乙腈/水中并装载到柱子上,用1:1乙腈/水洗脱。将含有产物的级分冻干以产生白色固体(40.9mg, 收率83%)。

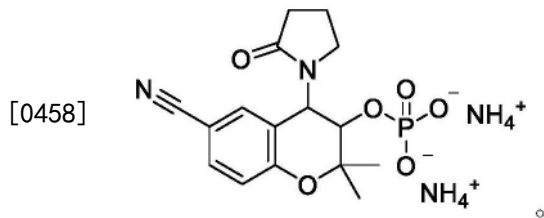
[0453] 离子交换色谱

[0454] 在某些实施例中,本发明所述的磷酸酯盐可以通过如方案1和方案2中所述的离子交换形成。当使用离子交换色谱法时,所得阳离子是存在于离子交换洗涤溶液中的阳离子。例如,在方案1和方案2中,CKLP1和ent-CKLP1的钠阳离子是NaHCO₃中的钠。因此,本领域技术人员可以用不同的盐代替洗涤离子交换柱来制备不同的本发明的药学上可接受的盐。

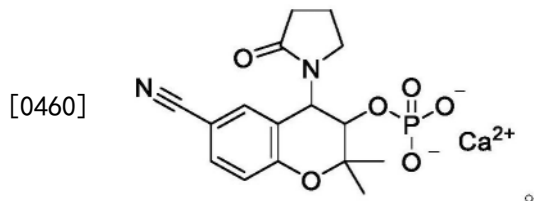
[0455] 例如,钾盐可以通过用1M K₂CO₃、KHCO₃或KOH代替1M NaHCO₃来生成,得到化合物



[0457] 例如,铵盐可以通过用1M (NH₄)₂CO₃或NH₄OH代替1M NaHCO₃来生成,得到化合物



[0459] 例如,钙盐可以通过用1M CaCO₃或Ca(OH)₂代替1M NaHCO₃来生成,得到化合物



[0461] 可以根据需要使用其他柱材料、盐洗液和浓度。

[0462] 合成盐的形成

[0463] 在某些实施例中,本发明所述的磷酸酯可以通过直接化学反应形成,作为离子交换的替代物。例如,为了产生本发明所述化合物的钠盐,可以在反应容器中使化合物的酸形式与水溶液或碱溶液例如NaOH、NaHCO₃、Na₂CO₃或乙酸钠反应。在某些实施例中,可以使用其他水溶液。例如,氢化钾、氢化锂、氢化钙、乙酸盐、硫酸盐、磷酸盐等。

[0464] 在某些实施例中,化学反应可以发生在当量比相同的情况下,例如CKLP1与阳离子源的比例为1:1,或当量比不同的情况下,例如CKLP1与阳离子源的比例为1:10;1:5;1:3;1:2;或1:1.5。

[0465] 溶液中盐的浓度也可以变化。例如,化学反应可以发生在当样品用1M NaHCO₃水溶液洗涤的情况下;然而,化学反应也可以发生在样品根据需要用<1M或>1M NaHCO₃水溶液洗涤的情况下。这种当量变化也适用于涉及其他盐或碱溶液的化学反应,根据需要以提供本发明的盐。

[0466] 任选地,其他盐可以由以下制备:(a)金属氢氧化物,例如任何碱金属氢氧化物(例如,NaOH和KOH),二价金属(例如镁、钙等),和(b)有机氢氧化物,例如包括至少一种叔胺、铵基团或至少一种季铵离子的有机化合物(例如二乙氨基乙醇、三乙胺、羟乙基吡咯烷、胆碱和六甲基六亚甲基二铵等)。

[0467] 本发明所述化合物的盐可以通过使化合物与碱金属氢氧化物或碱金属醇盐例如NaOH、KOH或NaOCH₃在多种溶剂中反应来制备,所述溶剂可以选自例如低分子量酮(例如丙酮、甲基乙基酮等)、四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)和n-甲基吡咯烷酮等。在一个实施例中,溶剂是水。在另一个实施例中,溶剂是THF。

[0468] 本发明所述的化合物还可以与包括至少一种叔胺或铵阳离子的有机阳离子形成盐。通过在化合物中分别包含一个、两个、三个或四个叔胺或铵离子,有机阳离子化合物每个分子可以具有+1、+2、+3或+4电荷。当使用多电荷化合物时,叔胺或季铵部分优选地被至少4个原子的链隔开,更优选地被至少6个原子的链隔开,例如六甲基六亚甲基二氢氧化二铵,其中季铵部分被-(CH₂)₆-隔开。

[0469] 本发明所述化合物的盐可以通过在选自低分子量酮(例如丙酮、甲基乙基酮)、四氢呋喃、二甲基甲酰胺和n-甲基吡咯烷酮的溶剂中使该化合物与包括至少一种叔胺或季铵离子的化合物(例如氢氧化胆碱、六甲基六亚甲基二氢氧化二铵)反应来制备。与从碱金属氢氧化物制备盐一样,当溶剂是醇时,含胺和铵的化合物通常不会形成盐。

[0470] 通常,本发明所述化合物的盐的碱性添加可包括含有六甲基六亚甲基二铵、胆碱、钠、钾、甲基二乙胺、三乙胺、二乙氨基-乙醇、羟乙基吡咯烷、四丙基铵和四丁基磷离子的那些。

[0471] 通常,本发明所述化合物的盐的碱性添加可以使用任何合适的试剂制备,例如,六甲基六亚甲基二氢氧化二铵、氢氧化胆碱、氢氧化钠、甲醇钠、氢氧化钾、甲醇钾、氢氧化铵、四丙基氢氧化铵或四丁基氢氧化磷。盐的碱性添加可以分为无机盐(例如钠、钾等)和有机盐(例如胆碱、六甲基六亚甲基氢氧化二铵等)。

[0472] 本发明所述的化合物的盐可以包括有机或无机反荷离子,包括但不限于钙、二葡甲胺、二钾、二钠、葡甲胺、polistirex或氨丁三醇。合适的有机阳离子包括具有叔胺或季铵

基团的化合物。

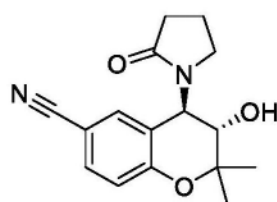
[0473] 本发明所述化合物的药学上可接受的盐还可以包括盐的碱性添加,例如含有氯普鲁卡因、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠、铵和烷基胺的盐。例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., Vol. 2, p. 1457, 1995。

[0474] 本发明所述的化合物的盐可以通过例如将化合物的游离碱形式溶解在合适的溶剂中来制备,例如含有适当酸的水溶液或水-醇溶液,然后通过蒸发溶液进行分离。在另一个实施例中,通过使游离碱和酸在有机溶剂中反应来制备盐。

[0475] 可用于制备本发明所述化合物的药学上可接受的盐的溶剂包括有机溶剂,例如乙腈、丙酮、醇类(例如甲醇、乙醇和异丙醇),四氢呋喃,甲基乙基酮(MEK)、醚类(例如乙醚)、苯、甲苯、二甲苯、二甲基甲酰胺(DMF)和N-甲基吡咯烷酮(NMP)等。在一个实施例中,溶剂选自乙腈和MEK。

[0476] 实施例1. 左色满卡林调节人体ATP敏感性钾通道

[0477] CKLP1和CKLP1的活性部分左色满卡林,在药理学上调节由与磺酰脲受体SUR2B(由人类基因ABCC9编码)偶联的Kir6.2(由人类基因KCNJ11编码)组成的人ATP敏感性钾通道功能的能力已经进行了研究。使用基于荧光的细胞膜电位变化测定两种化合物的KATP通道调节活性,并将该活性与已知的参考KATP通道激活剂(吡那地尔和色满卡林)进行比较。



(-)-色满卡林

左色满卡林

[0479] 将化合物溶解在DMSO中至10mM储备溶液。在100% DMSO中以100倍浓度生成十点浓度响应曲线。通过在DMSO中连续稀释10mM化合物原液以生成渐进式半对数稀释方案来制备化合物源板。然后将剂量响应储备板(10μL)转移到含有90μL测定缓冲液的测定板中,产生10倍的工作浓度。最终测定测试浓度范围为100μM至0.003μM,最终DMSO浓度为1.0%。

[0480] 将稳定表达人Kir6.2/SUR2B KATP通道亚基的人胚胎肾(HEK)细胞接种到96孔黑色聚-d-赖氨酸(PDL)包被的微孔板上,并在用于实验的前一天保持在生长培养基中。从板中取出培养基,将90μL重悬于测定缓冲液(EBSS-以mM为单位:NaCl 145, KCl 2, 葡萄糖5, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 0.8, HEPES 10, 用NaOH调至pH 7.4, 290-300mOsm)中的1X膜电位敏感荧光染料FMP-Blue原液添加到细胞中。细胞在室温下避光孵育45-60分钟。在孵育期之后,将细胞、测试化合物和格列本脲板加载到荧光读板器(FLIPR-TETRA™)上并开始扫描。FLIPR测量10秒基线,然后加入10μL的10倍最终所需浓度的测试剂。再监测荧光变化5分钟。化合物孵育5分钟后,将10μL受体抑制剂格列本脲添加至细胞板(格列本脲终浓度为10μM)。然后再监测荧光变化5分钟。

[0481] Kir6.2/SUR2B KATP通道介导的细胞膜电位变化的复合调节通过如下方法测定。

化合物给药后,监测FMP荧光5分钟。记录并从FLIPR导出以下参数:在测定的5分钟点拍摄的5张图像的平均相对荧光响应(RFU),减去平均背景EBSS缓冲液响应。然后根据对100 μ M吡那地尔的对照反应对数据进行标准化。使用以下公式将测试剂效果计算为激活百分比:

[0482] $\% \text{激活} = (\text{测试剂RFU} - \text{缓冲液对照板平均RFU})$

[0483] $(100\mu\text{M吡那地尔对照板平均RFU} - \text{缓冲液对照板平均RFU}) \times 100$

[0484] 左色满卡林与SUR2B受体结合后,通过人Kir6.2激活钾外流,导致细胞膜电位以格列本脲敏感的方式出现浓度依赖性超极化。图1A说明了在三种测试浓度(30 μ M、3 μ M和0.3 μ M)上观察到的左色满卡林的平均FLIPR荧光响应的时间过程。图1B显示了用于确定左色满卡林的EC₅₀的拟合浓度响应曲线。曲线拟合在GraphPad Prism绘图软件中使用4参数可变斜率拟合方程进行。

[0485] CKLP1的应用不会导致任何显著的超极化,最高测试浓度为100 μ M。图2A说明了对于最高测试浓度(100 μ M)的CKLP1观察到的平均FLIPR时间进程响应。图2B显示了用于确定CKLP1的EC₅₀的拟合浓度响应曲线。曲线拟合在GraphPad Prism绘图软件中使用4参数可变斜率拟合方程进行。所有测试试剂的拟合EC₅₀总结在表1中。图3显示了用于确定参比化合物吡那地尔和色满卡林的EC₅₀的拟合浓度响应曲线。

[0486] 表1. 测试化合物调节KATP通道的能力

[0487]	测试化合物	EC ₅₀ (μ M) (平均 $\pm$ SEM)	#重复
	左色满卡林	0.534 $\pm$ 0.05	6 (跨越 2 个实验日)
	CKLP1	>100 $\pm$ NA	6 (跨越 2 个实验日)
	吡那地尔	5.49 $\pm$ 0.99	6 (跨越 2 个实验日)
	色满卡林	1.35 $\pm$ 0.12	6 (跨越 2 个实验日)

[0488] 左色满卡林产生浓度依赖性的HEK-Kir6.2/SUR2B细胞超极化,其EC₅₀为0.53 μ M。相比之下,直至试验中测试的最高浓度(100 μ M),CKLP1未能对人Kir6.2/SUR2B通道产生任何显著激活。参考KATP通道激活剂吡那地尔和色满卡林均产生浓度依赖性的HEK-Kir6.2/SUR2B细胞超极化,EC₅₀值分别为5.5 μ M和1.4 μ M。通过将这些药物与已确立的KATP磺酰脲类抑制剂格列本脲(10 μ M)共同给药,观察到左色满卡林和参考KATP激活剂吡那地尔和色满卡林对HEK-Kir6.2/SUR2B细胞的超极化被逆转,证实左色满卡林介导的超极化是由Kir6.2/SUR2B KATP通道的激活介导的。相反,当浓度高达100 μ M时,前药CKLP1缺乏对Kir6.2/SUR2B KATP通道的任何明显激活。在100 μ M的最高测试浓度下观察到的最大响应为9.4%激活 $\pm$ 3.6% (标准偏差)。

[0489] 实施例2. CKLP1向左色满卡林的体外转化

[0490] CKLP1 (200 μ M-5.0mM) 的转化,在pH 7.4下与人碱性磷酸酶(ALP)、酸性磷酸酶或5'-核苷酸酶(2.01nM-1.0 μ M) 孵育长达2小时后,通过LC/MS-MS检测。人ALP,而非酸性磷酸酶或5'-核苷酸酶,在体外将CKLP1转化为左色满卡林,Michaelis常数(K_m) 和底物催化转化为产物(k_{cat}) 的速率常数分别为630 μ M和15min⁻¹。

[0491] 在下面描述的两项独立研究中,在与人ALP (0.0002-0.2U/ μ l) 孵育长达72小时后,

进行了CKLP1 (0.01-40.0mM) 转化为左色满卡林的剂量和时间依赖性分析。为了激活CKLP1, 磷酸从磷酸酶中水解生成左色满卡林, 这是一种可以打开(激活)ATP敏感性钾通道的活性部分。如下所述, 人碱性磷酸酶以浓度依赖性方式将CKLP1转化为左色满卡林。

[0492] 固定浓度的CKLP1与不同浓度的人碱性磷酸酶

[0493] 在第一个实验中, 固定浓度的CKLP1溶液与不同浓度的源自胎盘的人碱性磷酸酶一起孵育。为此, 将100- μ L体积的源自胎盘的人碱性磷酸酶 (0.0002U) 添加到13个1.5-mL试管中的每一个中。然后向每个试管中添加固定浓度的CKLP1 [10mM (0.4%)]。将试管倒置两次并在37℃的水浴中孵育。在13个不同时间点中的每一个 (0、1、2.5、5、15和30分钟以及1、2、4、8、24、48和72小时), 取出一个试管, 加入2倍体积 (200 μ L) 的乙腈终止反应。样品储存在-80℃。在浓度为0.002U、0.02U和0.2U的源自胎盘的人碱性磷酸酶存在下, 用10mM CKLP1 (0.4%) 重复该实验。所有测定均在pH 10下进行。

[0494] 在溶液中固定浓度的CKLP1 [10mM (0.4%)] 下, 高达约21%的CKLP1以人碱性磷酸酶浓度依赖性方式转化为左色满卡林 (图4A和图4B)。例如, 在浓度分别为0.0002U/100 μ L, 0.002U/100 μ L, 0.02U/100 μ L以及0.2U/100 μ L的人碱性磷酸酶存在下, CKLP1 (固定在10mM [0.4%]) 的浓度) 在24小时内转化为左色满卡林的转化率分别为0.4%、1.3%、4.8%和13.7%

[0495] 固定浓度的人碱性磷酸酶与不同浓度的CKLP1

[0496] 在第二个实验中, 固定浓度的源自胎盘的人碱性磷酸酶与不同浓度的CKLP1一起孵育。为此, 在13个1.5-mL试管中的每一个中添加0.02U的固定浓度的100- μ L体积的源自胎盘的人碱性磷酸酶。然后向每个试管中添加CKLP1 [10mM (0.4%)]。将试管倒置两次并在37℃的水浴中孵育。在13个不同时间点中的每一个 (0、1、2.5、5、15和30分钟以及1、2、4、8、24、48和72小时), 取出一个试管, 加入2倍体积 (200 μ L) 的乙腈终止反应。样品储存在-80℃。使用相同浓度的源自胎盘的人碱性磷酸酶 (0.02U) 和不同浓度的CKLP1 [0.1mM (0.004%)、1mM (0.04%)、10mM (0.4%)、20mM (0.8%) 和40mM (1.6%)]。所有测定均在pH 10下进行。

[0497] 以固定浓度 [0.02U/100 μ L] 存在的人碱性磷酸酶以CKLP1反浓度依赖性方式将CKLP1转化为左色满卡林 (图5A和图5B)。例如, 在固定浓度的源自胎盘的人碱性磷酸酶 (0.02U/100 μ L) 存在下, 当CKLP1分别以0.01mM、0.1mM、1mM、10mM、20mM和40mM的浓度存在时, CKLP1在24小时内转化为左色满卡林的转化率分别为26.9%、20.0%、5.2%、4.9%、3.2%和1.7%。最大反应速率 (V_{max}) 为 1.35×10^{-4} mM/min, Michaelis常数 (K_m) 为0.399mM。

[0498] 实施例3. 人眼部组织中CKLP1向左色满卡林的体外转化

[0499] 一项以确定CKLP1是否在眼部组织和液体中转化为左色满卡林的研究进行了实施。为了评估人类眼部组织和液体中CKLP1向左色满卡林的转化, 获得了一名70岁女性的人类供体眼睛, 以便解剖人类眼部组织并用于转化研究。

[0500] 从每只眼睛中收集房水并合并在一个1.5-mL管中。然后在赤道处 (at the equator) 将眼睛一分为二, 从两只眼睛中收集玻璃体液, 合并, 并置于15mL锥形管中, 以1500rpm的速度离心10分钟。离心后, 分离上层上清相 (粘度较小的区域) 并置于1.5-mL管中。将含有房水和玻璃体液的试管储存在冰上。从眼睛解剖以下组织: 角膜、视网膜、视神经、巩膜、虹膜、睫状体和小梁网。将组织样品置于含有约200 μ L 50mM Tris缓冲液 (pH 7.1) 的1.5-mL试管中。除视神经样本外, 每个样本都包含来自双眼的组织。样品储存在冰上。用

Polytron PT 1200 (设置8) 重新独立均质化并置于冰上。使用小杵裂解小梁网。在样品之间,均质器用最少的200mL的蒸馏水彻底清洁和清洗。

[0501] 剩余的组织和碎片在Eppendorf 5415C离心机中以13000rpm的转速沉淀2分钟。分离上清液并置于干净的1.5-mL管中。用每个样品的5 μ L上清液进行Bradford蛋白质测定。测定完成时,将每个样品的200 μ L等分试样置于96孔板中,并使用TECAN Infinite® M200读板器在595nm处读取蛋白质浓度。所有样品的最终浓度为10 μ M CKLP1溶液中150 μ g蛋白质,除了玻璃体液,这是由于蛋白质浓度低,玻璃体液在10 μ M CKLP1中仅含有100 μ g蛋白质。总共有18个样本。将样品混合,短暂离心,然后,对于每个样品,取出100 μ L的部分并放入新试管中,使两个试管都含有100 μ L (每个75 μ g蛋白质,除了玻璃体液的每个含有50 μ g)。将所有对样品置于37°C孵育。对于每对试管,一个试管孵育4小时,一个试管孵育24小时。孵育期结束时,向每管中加入200 μ L乙腈并混合。将试管短暂离心并置于-80°C。

[0502] 使用高压液相色谱-质谱/质谱(LC-MS/MS)分析眼部组织样本的CKLP1和左色满卡林。CKLP1在24小时内睫状体(2.6%),视神经(0.9%)、虹膜(3.9%)、巩膜(1.6%)、视网膜(0.7%)、角膜(0.8%)和小梁网(1.6%)中转化为左色满卡林,但在房水和玻璃体液中并没有。虹膜、睫状体、巩膜和小梁网显示出转化最为有效。

[0503] 实施例4. CKLP1在血压正常的猎犬和非人灵长类动物中的药理学特征和眼部降压作用

[0504] 在猎犬中测量了CKLP1的药代动力学参数,在猎犬和非洲绿猴中测量了CKLP1的眼部降压作用。如下文讨论的,CKLP1被证明可以在很长一段时期内显著降低IOP,而对两种模型的全身血压都没有影响。药代动力学分析表明,CKLP1被分割成足够量的左色满卡林,导致血压正常动物眼睛的IOP显著降低。此外,对来自CKLP1治疗的猎犬的眼部组织和液体以及全身器官和血液的详细组织学分析,没有发现任何明显的病理学。

[0505] 在猎犬中确定降低IOP的最佳CKLP1剂量

[0506] 为了确定CKLP1用于后续药代动力学研究的最佳局部眼部剂量,猎犬(n=3)用四种不同浓度的CKLP1(5mM、10mM、15mM和20mM)治疗,每日一次,连续5日。所有CKLP1浓度均显示出显著的IOP降低($p \leq 0.01$),其中10mM(2.3 ± 0.5 mmHg)和15mM(2.5 ± 0.4 mmHg)中观察到的效果最大(图6)。在10和15mM剂量之间没有注意到IOP降低的差异($p = 0.57$)。为了利用有效降低IOP的最低剂量浓度,选择50 μ L 10mM CKLP1的局部眼部给药作为所有后续实验的最佳剂量。

[0507] 每日测量3次IOP,时间对应于治疗后1小时、4小时和23小时。将任一天的三个时间点的测量平均值记录为每日IOP。

[0508] 对于剂量反应研究,获得并记录基线IOP测量值(治疗前连续三天)。每只犬的一只眼睛用50 μ L 5mM CKLP1局部眼部给药,对侧眼睛每日一次用10mM CKLP1治疗,连续5日。5日后,接受5mM CKLP1的眼睛接受15mM CKLP1治疗,而接受10mM CKLP1的眼睛接受20mM CKLP1。每日在对应于治疗后1、4和23小时的时间测量IOP。对于所有实验,右眼被用作对照,而左眼被选为治疗眼。CKLP1对猎犬IOP和全身血压的影响

[0509] 为了评估长期降低IOP的效果,猎犬(n=5)在一只眼睛中用10mM CKLP1和在另一只眼睛中用载体(PBS)治疗,每日一次,连续61日。如图7A所示,在实验过程中,用载体处理的眼睛的平均IOP为 16.0 ± 2.4 mmHg,而处理的眼睛显著降低(12.9 ± 2.0 mmHg, $p < 0.001$)。在整

个治疗期间,所有五只猎犬的眼压平均降低了 $18.9 \pm 1.3\%$ (降低 $3.0 \pm 0.5\text{mmHg}$; $p < 0.001$)。此外,在治疗期间没有观察到收缩压(基线, 141.0 ± 6.7 ;治疗, 138.9 ± 9.5 ; $p = 0.56$)或舒张压(基线, 80.1 ± 8.9 ;治疗, 78.1 ± 5.9 ; $p = 0.76$)的显著变化(图7B)。还评估了猎犬的眼睛发红、眼睛或眼睑肿胀、眼睛异常分泌物和整体食物摄入量。在这些参数中没有发现显著的结果。

[0510] 对于延长剂量研究,连续5日每日测量3次基线IOP。将三个测量值的平均值记录为每日IOP,并在5日内取平均值作为最终的预处理值。在基线IOP测量后,犬($n = 5$)在一只眼睛中接受 10mM CKLP1治疗,而对侧眼睛接受载体(PBS)。每周在对应于治疗后1、4和23小时的时间至少测量3次IOP。每周在治疗后4小时的时间点测量3次血压。

[0511] CKLP1对非洲绿猴IOP和全身血压的影响

[0512] 为了进一步验证CKLP1在大型动物模型中的IOP降低效果,五只非洲绿猴中的一只眼睛接受了 10mM CKLP1的局部眼部给药,而对侧的眼睛接受了载体(PBS)。对照组和治疗眼的基线IOP分别为 $20.1 \pm 1.8\text{mmHg}$ 和 $21.9 \pm 2.5\text{mmHg}$ 。治疗后,与基线相比,接受CKLP1的眼睛的IOP降低了 $3.8 \pm 1.8\text{mmHg}$ ($p = 0.01$),这对应于IOP的 $16.7 \pm 6.7\%$ 变化。相反,如图8A所示,载体处理的眼睛显示IOP增加 $0.1 \pm 1.0\text{mmHg}$,这与基线没有统计学差异($p = 0.80$)。与猎犬相似,与基线相比,局部眼部滴注CKLP1对全身血压没有任何影响。平均收缩压基线为 $118.7 \pm 12.0\text{mmHg}$,治疗后略微增加到 $121.1 \pm 7.3\text{mmHg}$ ($p = 0.6$)。同样,如图8B所示,CKLP1治疗后的舒张压($76.0 \pm 8.2\text{mmHg}$)与基线($68.1 \pm 6.0\text{mmHg}$; $p = 0.13$)相比没有显著变化。

[0513] 对于治疗日,将 10mM CKLP1(溶解在PBS中)以 $50\mu\text{l}$ 局部眼部给药的方式加入每只猴子的一只眼睛中,每日一次,连续7日,而对侧眼接受 $50\mu\text{l}$ 眼部载体(PBS)给药。

[0514] 总之,CKLP1使猎犬和非洲绿猴的IOP分别降低了约19%和17%。此前有报道称,CKLP1可使小鼠的IOP降低约17%,荷兰带状色素兔的眼压降低16% (Roy Chowdhury, U. et al. J. Med. Chem. 2016, 59, 6221; Roy Chowdhury, U. et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017, 58, 5731)。血压正常动物眼压降低15-20%的趋势在小型动物和大型动物之间是一致的 (Roy Chowdhury, U. et al. PLoS One, 2015, 10, e0141783; Roy Chowdhury, U. et al. Exp. Eye Res. 2017, 158, 85; Roy Chowdhury, U. et al. J. Med. Chem. 2016, 59, 6221; Roy Chowdhury, U. et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017, 58, 5731)。

[0515] 在猎犬和非洲绿猴中,CKLP1对收缩压或舒张压均无显著影响。虽然非洲绿猴的治疗仅7天,但猎犬在连续61天每日一次的CKLP1治疗后对血压没有影响。这可能是由于血浆中左色满卡林的浓度较低(1ng/ml),远低于报告的对血压产生全身影响所需的药物阈值 (Hamilton TC, et al. Gen. Pharmacol. 1989; 20, 1; Hamilton TC, et al. Levchromakalim. Cardiovascular Drug Reviews. 1993; 11, 199; Wilson C, et al. Eur. J. Pharmacol. 1988; 152: 331-339)。然而,这种低水平的左色满卡林仍然足以发挥局部降低IOP的作用,可能通过远端流出通路中的血管扩张。局部眼部应用将足够的CKLP1转化为左色满卡林以诱导IOP降低,但不足以对血压产生影响。

[0516] CKLP1与左色满卡林在猎犬体内的药代动力学参数分析

[0517] 为了评估药代动力学参数,猎犬($n = 3$)在双眼中用 $50\mu\text{L}$ 10mM CKLP1或载体(PBS) ($n = 2$)局部眼部给药,每日一次,持续八日。在第1、4和8天治疗后的8个不同时间点(5分钟、15分钟、30分钟、60分钟、2小时、4小时、8小时和24小时)将血液(约 3mL)收集在肝素采血管

中。通过以2000rpm离心5分钟将血浆与血液分离。

[0518] 这些样品的药代动力学分析显示了CKLP1和左色满卡林的特征分布、吸收和消除曲线(图9A、图9B和图9C)。通常在局部给药后60分钟内获得血浆中CKLP1的最大浓度($10.5 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$)。左色满卡林($1.2 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$)的最大浓度出现在120分钟左右。CKLP1在第1、4和8天的半衰期分别为180.5分钟、451.8分钟和253.7分钟。同日母体化合物左色满卡林的半衰期分别为74.3分钟、87.8分钟和126.4分钟。CKLP1 ($5261.4 \pm 918.9 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$) 浓度对时间曲线下的平均面积(AUC)比左色满卡林($233.0 \pm 102.8 \text{ ng/ml} \times \text{min}$)大22.4倍,表明CKLP1可能从动物的内部组织来源缓慢释放。与第1天相比,第4天和第8天的CKLP1更长的 T_{last} (最后在血浆中检测到药物的时间)进一步表明了这一点(表2A和表2B)。

[0519] 猎犬的CKLP1治疗显示转化为其母体化合物左色满卡林,与CKLP1(约60分钟)相比,左色满卡林(约120分钟)更长的 T_{max} 就证明了这一点。报告的10%转换值是基于左色满卡林与血液中CKLP1浓度比较的估计值。基于猎犬的剂量反应研究,用于降低压力的CKLP1最佳浓度与之前在荷兰带状色素兔中进行的研究中使用的相同(Roy Chowdhury, U. et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017, 58, 5731; Roy Chowdhury, U. et al. PLoS One, 2020, 15, e0231841)。

[0520] 表2A. 猎犬局部给药后CKLP1的PK参数

	半衰期 (min)	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	T_{last} (h)	C_{last} (ng/mL)	AUC_{last} (ng/mL)
[0521] 第1天	180.5	60.0	10.3	480	2.6	4373.8
第4天	451.8	120.0	12.2	1441	1.4	6208.6
第8天	253.7	60.0	8.9	1450	0.3	5201.9

[0522] 表2B. 猎犬局部给药后左色满卡林的PK参数

	半衰期 (min)	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	T_{last} (h)	C_{last} (ng/mL)	AUC_{last} (ng/mL)
[0523] 第1天	74.3	120.0	1.3	480	0.1	305.6
第4天	87.8	120.0	1.4	480	0.1	377.8
第8天	126.4	120.0	1.0	240	0.5	160.3

[0524] 选定的眼部和全身组织中CKLP1和左色满卡林的浓度

[0525] 在为药代动力学研究采集血液后,在猎犬中继续用CKLP1 (10mM) 进行双侧眼部治疗4-5天。在最后一次治疗后23小时,对动物实施安乐死,并收集选定的眼部和全身组织样本,并通过LC-MS/MS分析CKLP1和左色满卡林的存在。

[0526] 对于眼部组织采集,摘除眼睛并分离房水、玻璃体液、小梁网、视神经、睫状体、虹膜、视网膜和角膜并在 -80°C 下储存。在尸检期间收集组织时,立即冷冻部分心脏、肾脏、肺、脑、肝脏和骨骼肌进行药效学分析,而剩余的组织样本立即固定于10%中性缓冲福尔马林中。

[0527] 生物样品(体液和组织)中的CKLP1和左色满卡林浓度通过已建立的基于LC-MS/MS

的测定来确定。在即将分析之前,将组织解冻并测量它们的重量。添加两倍组织体积的PBS,在转子定子匀浆器中均匀30秒。简而言之,CKLP1、左色满卡林和flavopiridol (内标)在Waters Acquity UPLCBEH C18色谱柱(1.7 μ m,2.1 $\times$ 50mm)和安捷伦EC-C18预色谱柱(2.7 μ m,2.1 $\times$ 5mm)上分离。使用具有多反应监测(MRM)的正电喷雾电离完成检测。MRM监测前体和产物离子分别在m/z 367>86、287>86和402>341处监测CKLP1、左色满卡林和flavopiridol (内标)。使用Waters MassLynx v4.1软件采集和分析数据。

[0528] 值表示为平均值 $\pm$ 标准偏差。使用配对t检验比较同一动物内的组平均值。使用单因素方差分析和配对t检验比较超过两组的平均值(剂量反应研究)。使用JMP软件进行统计检验。

[0529] 两只猎犬在其组织中显示出显著水平的CKLP1和左色满卡林,而第三只猎犬中的水平低于定量水平(BQL)。如图10所示,使用来自两只动物的数据,在视神经(63.8 $\pm$ 63.1ng/g)、小梁网(169.5 $\pm$ 21.6ng/g)、角膜(31.3 $\pm$ 10.8ng/g)和玻璃体液(24.4 $\pm$ 2.4ng/g)中发现高浓度的CKLP1,在睫状体(10.3 $\pm$ 8.1ng/g)、虹膜(4.8 $\pm$ 1.1ng/g)、视网膜(6.2 $\pm$ 3.8ng/g)和房水(10.2 $\pm$ 14.4ng/g)中发现的水平较低。左色满卡林也存在于这些样品中,但浓度较低。在小梁网中发现最高浓度的左色满卡林(2.0 $\pm$ 0.5ng/g),其次是角膜(1.4 $\pm$ 0.3ng/g)和房水(1.1 $\pm$ 1.5ng/ml)。视神经、睫状体、虹膜、视网膜和玻璃体液也存在左色满卡林,尽管<1ng/g。在接受治疗的动物的尿液中发现高浓度的CKLP1(88.0 $\pm$ 134.9ng/ml)和左色满卡林(3.7 $\pm$ 4.5ng/ml),表明这是从体内排泄药物的重要途径。在全身器官中,CKLP1和左色满卡林要么不存在,要么在心脏(3.7 $\pm$ 0.5ng/g CKLP1;0.9 $\pm$ 0.8ng/g左色满卡林)、肾脏(2.7 $\pm$ 2.9ng/g CKLP1;0.8 $\pm$ 1.2ng/g左色满卡林)和肺(CKLP1未检测到;0.3 $\pm$ 0.4ng/g左色满卡林)中以低浓度存在。

[0530] 为了评估双侧局部施用CKLP1对眼部局部和全身副作用,采集了额外的组织样本进行组织学检查。在尸检期间收集和固定的组织被加工成石蜡块,切片,并用苏木精和曙红染色。

[0531] 在从每只猎犬评估的40种不同组织中,除了偶然发现之外,没有任何被分析的组织显示出任何显著的病理学。没有显著的病理变化表明用CKLP1治疗没有任何可观察到的毒性。如图11A,图11B,图11C和图11D显示来自用CKLP1处理的选定组织(小梁网、视网膜、肾、肝)的代表性图像。

[0532] 与历史范围相比,猎犬的典型血液化学在正常范围内,但白蛋白除外,白蛋白在治疗和对照动物中的浓度都略低。此外,在治疗期间没有观察到猎犬的食物摄入或行为发生变化。同样,实验前和实验后犬的体重没有显示出任何显著变化(治疗组和对照组的p>0.36)。

[0533] 总之,这些结果表明用CKLP1进行的双侧眼部治疗具有良好的耐受性,并且不会导致任何观察到的眼部或全身毒性。

[0534] 血液中的低浓度左色满卡林也可能是由于组织充当CKLP1的储存库,首先通过储存然后缓慢释放药物。AUC值表示可用药物的量,CKLP1比左色满卡林高22.4倍,表明CKLP1可以储存,然后随着时间的推移缓慢释放。此外,一些眼部组织显示出高浓度的CKLP1和左色满卡林。一种这样的组织似乎是小梁网,在分析的眼部组织中,它含有最多的CKLP1和左色满卡林。在小梁网中鉴定出的高浓度CKLP1可能作为临床相关浓度的左色满卡林缓慢释

放的储存库。这也可以部分解释停止治疗后IOP恢复到基线的延迟,这已在小动物模型中发现 (Roy Chowdhury,U.et al.PLos One,2015,10,e0141783;Roy Chowdhury,U.et al.Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.2017,58,5731;Roy Chowdhury,U.et al.PLos One,2020,15,e0231841) 并且上面也有报道。由于小梁网紧邻远端流出区域,因此它是CKLP1向左色满卡林转化以诱导对远端流出通路产生影响的有利位置。

[0535] 实施例5. 静脉注射CKLP1诱导犬外周血管舒张

[0536] 向两只小猎犬(一只雄性和一只雌性) 静脉注射递增剂量的CKLP1 (0.05mg/kg、0.5mg/kg、1.5mg/kg、3mg/kg和5mg/kg) 以评估CKLP1的毒性。注射通过头静脉进行,CKLP1在磷酸盐缓冲盐溶液中给药 (0.096%磷酸氢二钠,0.089%正磷酸二氢钠一水合物,0.83%氯化钠) pH 6.5±0.1的USP注射用无菌水中)。给药方案如下表3所示。

[0537] 表3. 毒性研究的给药方案

[0538]	升级阶段 No.	剂量水平 (mg/kg/天)	剂量体积 ^a (mL/kg)	剂量浓度 ^b (mg/mL)	给药日
[0539]	升级阶段 No.	剂量水平 (mg/kg/天)	剂量体积 ^a (mL/kg)	剂量浓度 ^b (mg/mL)	给药日
	1	0.05	1	0.05	1
	2	0.5	1	0.5	3
	3	1.5	1	1.5	8
	4	3	1	3	10
	5	5	1	5	14

[0540] ^a基于最近的体重测量。

[0541] ^b由5mg/mL的储备溶液制备;在每次给药时用载体稀释。

[0542] 对以下参数和终点进行了评估:死亡率、临床观察、体重和器官重量以及食物消耗。在给药前、给药后1、3、6、8和24小时,在每个剂量水平(第1、3、8、10和14天)后收集毒代动力学参数的生物分析样品(对于CKLP1和左色满卡林)。在完成生物分析样品收集计划后,将动物从研究中释放出来。

[0543] 毒代动力学(TK)基于每个动物在每个采样研究日(第1、3、8、10和14天)的个体暴露量来确定。未在第1天对雌性进行0.05mg/kg的左色满卡林毒代动力学进行分析,因为没有足够的血浆浓度数据可用于进行评估,只有2个收集的时间点在概况中进行了量化。雌性犬的左色满卡林AUC_{last}为0.05mg/kg,使用按剂量比(10倍)归一化的下一个最低剂量水平(0.5mg/kg)的AUC_{last},以估计雌性犬在较高剂量下的RAUC值。除了第10天的雌性犬外,给药前样本在任何一天在任何动物中都没有可量化的暴露。TK分析中排除了雌性犬在第10天的给药前浓度,以便估计IV C₀。在静脉推注CKLP1后CKLP1和左色满卡林的TK参数的雄性和雌性总结如下。CKLP1的参数显示在表4A中,而左色满卡林的参数显示在图4B中。

[0544] 表4A. CKLP1给药后的CKLP1毒代动力学参数

[0545]

研究日	1	3	8	10	14
-----	---	---	---	----	----

剂量 (mg/kg)	0.05	0.5	1.5	3	5
---------------	------	-----	-----	---	---

雄性犬					
-----	--	--	--	--	--

T _{max} (h)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
----------------------	------	------	------	------	------

C _{max} (ng/mL)	245	2600	7690	14400	22400
-----------------------------	-----	------	------	-------	-------

C _{max} /剂量 (g/L)	4900	5200	5130	4800	4480
-------------------------------	------	------	------	------	------

C ₀ (ng/mL)	301	3580	10400	18500	25900
------------------------	-----	------	-------	-------	-------

C ₀ /剂量 (g/L)	6030	7160	6910	6160	5170
-----------------------------	------	------	------	------	------

AUCT _{last} (ng*h/mL)	1120	14300	43200	85100	159000
-----------------------------------	------	-------	-------	-------	--------

[0546]

AUCT _{last} /剂量 (g*h/mL)	22400	28500	28800	28400	31700
--------------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

R _{AUC}	1.00	12.8	38.6	76.0	142
------------------	------	------	------	------	-----

T _{last} (h)	8.00	24.0	24.0	24.0	24.0
-----------------------	------	------	------	------	------

T _{1/2} (h)	2.23	2.84	2.91	6.22	3.47
----------------------	------	------	------	------	------

λ _Z 范围 (h)	3-8	3-24	1-24	6-24	1-24
-----------------------	-----	------	------	------	------

λ _Z R ²	1.00	1.00	0.998	0.990	0.998
-------------------------------	------	------	-------	-------	-------

AUC _(0-inf) (ng*h/mL)	1230	14300	43300	89000	160000
-------------------------------------	------	-------	-------	-------	--------

Cl (mL/h/kg)	40.7	35.0	34.7	33.7	31.3
-----------------	------	------	------	------	------

V _Z (mL/kg)	131	143	146	303	156
------------------------	-----	-----	-----	-----	-----

雌性犬					
-----	--	--	--	--	--

T _{max} (h)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
----------------------	------	------	------	------	------

C _{max}	356	2990	9050	18400	29300
------------------	-----	------	------	-------	-------

[0547]

(ng/mL)					
$C_{\max}$ /剂量 (g/L)	7120	5980	6030	6130	5860
C_0 (ng/mL)	461	3670	11000	22700	32200
C_0 /剂量 (g/L)	9230	7350	7300	7560	6430
AUC_{last} (ng*h/mL)	2100	20900	61200	128000	311000
AUC_{last} / 剂量 (g*h/mL)	41900	41900	40800	42800	62300
R_{AUC}	1.00	10.0	29.1	61.0	148
T_{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
$T_{1/2}$ (h)	3.26	4.11	4.68	2.94	5.98
λ_z 范围 (h)	6-24	6-24	6-24	6-24	3-24
$\lambda_z R^2$	1.00	0.999	1.00	1.00	0.999
$AUC_{(0-\text{inf})}$ (ng*h/mL)	2110	21200	62500	129000	330000
Cl (mL/h/kg)	23.7	23.5	24.0	23.3	15.2
V_z (mL/kg)	112	139	162	99.0	131

[0548] 表4B. 左色满卡林给药后的CKLP1毒代动力学参数

[0549]

研究日	1	3	8	10	14
剂量 (mg/kg)	0.05	0.5	1.5	3	5
雄性犬					
$T_{\max}$ (h)	1.00	1.00	1.00	1.00	3.00
$C_{\max}$	0.826	7.30	18.0	42.7	65.8

[0550]

(ng/mL)					
AUCT _{last} (ng*h/mL)	5.04	45.5	183	476	741
R _{AUC}	1.00	9.03	36.3	94.4	147
T _{last} (h)	8.00	8.00	24.0	24.0	24.0
T _{1/2} (h)	9.66	6.89	5.27	6.48	7.67
λ _Z 范围 (h)	1-8	3-8	3-24	6-24	6-24
λ _Z R ²	0.999	1.00	0.992	0.996	0.991
AUC _(0-inf) (ng*h/mL)	12	87.5	192	518	837
雌性犬					
T _{max} (h)	NR	3.00	3.00	6.00	3.00
C _{max} (ng/mL)	NR	5.13	15.6	28.3	82.7
AUCT _{last} (ng*h/mL)	NR	81.3	241	386	1040
R _{AUC}	NR	10.0	29.6	47.5	128
T _{last} (h)	NR	24.0	24.0	24.0	24.0
T _{1/2} (h)	NR	10.3	7.58	5.07	7.82
λ _Z 范围 (h)	NR	6-24	6-24	6-24	6-24
λ _Z R ²	NR	0.999	0.978	1.00	0.992
AUC _(0-inf) (ng*h/mL)	NR	103	272	404	1190

[0551] 一般而言,CKLP1暴露基于仅在静脉推注给药后零时间的理论浓度(C₀)、观察到的最大血浆浓度(C_{max})和浓度对时间曲线下面积(AUC)在两只犬中与剂量大致呈比例。没有发现一致的性别差异,因为每次给药后AUC值的差异小于2倍。

[0552] 两只犬的左色满卡林暴露似乎与施用的CKLP1剂量成正比。雄性和雌性犬之间的左色满卡林TK参数没有一致的、明显的差异。在早期时间点,CKLP1的血浆浓度比左色满卡林高300倍以上。C_{max}的差异在雄性中高出300至400倍,在雌性中高出350至650倍。左色满卡林的T_{1/2}似乎比CKLP1稍长,因此相对差异在给药后随着时间的推移而减小。从时间零外推到无穷大的浓度对时间曲线下的CKLP1面积(AUC_(0-inf)) 在雄性中是左色满卡林的100到200倍,在雌性中是200到300倍。

[0553] 在给予单次递增IV剂量的犬中,最大耐受剂量(MTD) 确定为3mg/kg。MTD对应于性别组合C_{max}和AUCT_{last}值,对CKLP1为16.4μg/mL和106.55μg*h/mL,对左色满卡林为35.5ng/

mL和431ng*h/mL。没有注意到的死亡率、体重或食物消耗的变化。组织学检查未显示CKLP1治疗导致的全身毒性。在这项研究中没有死亡率,也没有CKLP1对食物消耗或体重的相关影响。

[0554] 令人惊讶的是,如下表5所示,CKLP1相关临床症状包括雄性在 $\geq 0.05\text{mg/kg}$ 和雌性在 $\geq 0.5\text{mg/kg}$ 时,不一致的皮肤红色变色现象(耳廓、牙龈、全身区域和/或左前肢[仅限雌性])。未观察到的不良反应水平(NOAEI)为 3mg/kg 。在 5mg/kg 时,观察到与CKLP1相关的不良临床症状,如心率加快、触感温暖和/或部分闭眼(仅限雌性)。

[0555] 表5. 雄性和雌性犬静脉注射CKLP1的临床症状

[0556]	剂量	临床症状
	0.5mg/kg	皮肤变红(耳廓、牙龈、全身区域和/或左前肢 ^a)
	1.5mg/kg	皮肤变红(耳廓、牙龈、全身区域和/或左前肢 ^a)
	3mg/kg	皮肤变红(耳廓、牙龈、全身区域和/或左前肢 ^a)
	5mg/kg	皮肤变红(耳廓、牙龈、全身区域和/或左前肢 ^a)

[0557] ^a仅限雌性

[0558] 该研究证实CKLP1在静脉给药后诱导外周血管舒张,这对包括雷诺病在内的血管疾病是有益的。

[0559] 实施例6. 比格犬眼部给药28天后的血浆药代动力学

[0560] 对在比格犬眼部局部给药28天后CKLP1和左色满卡林的血浆药代动力学进行了评估。在该研究中,犬(3只雄性3只雌性)每天接受双侧局部给药 $40\mu\text{L}$ /眼,浓度为2.0%、4.0%或8.0%,按磷酸盐缓冲盐水中的CKLP1的 mg/mL 为单位测量(相当于每只眼睛0.8、1.6或3.2mg CKLP1)。基于研究开始时雄性犬平均体重7.9公斤,这些剂量相当于 0.20mg/kg 、 0.41mg/kg 或 0.81mg/kg 以及基于研究开始时雌性犬平均体重6.0公斤,这些剂量相当于 0.27mg/kg 、 0.53mg/kg 或 1.07mg/kg 。在第1天和第28天,在给药前和给药后1、2、4、8、12和24小时收集血液用于毒代动力学分析。此外,每种性别的2只动物在最后一次给药后有336小时(14天)的恢复时间,此时获得最终的血样。通过验证的LC-MS/MS方法(MET244v1)分析样品的CKLP1和左色满卡林。

[0561] 当局部给药时,未观察到的不良反应水平(NOAEI)确定为8.0%,以 mg/mL 为单位测量。在此剂量下,雄性在第28天的平均 C_{max} 和 $\text{AUC } T_{\text{last}}$ 值分别为 147ng/mL 和 $1.26\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$,雌性的结果相似。NOAEI的CKLP1 C_{max} 和 $\text{AUC } T_{\text{last}}$ 水平在雄性中为 31ng/mL 和 $166\text{ng}\cdot\text{h/mL}$,在雌性中结果相似。

[0562] 在 3.2mg/眼/剂量 (8%,以 mg/mL 测量)时观察到非不利的眼部影响,主要包括发生率和严重程度增加的轻度至中度发红(充血)以及红细胞量的轻微减少。CKLP1相关的显微镜检查结果仅限于,当 $\geq 1.6\text{mg/眼/剂量}$ (4%)时,雄性角膜上皮中的非不利轻度有丝分裂增加,1个雌性 3.2mg/眼/剂量 (8%),2个雌性 3.2mg/眼/剂量 (8%)轻度泪腺腺泡萎缩,毒理学意义未知。

[0563] 在包括1只对照动物在内的治疗组中的几只动物中,肉眼观察到胸腺重量和大小的减少,显微镜下观察到淋巴细胞结构的最小至轻度减少。这些变化被认为是非不利的,并且是生理退化和压力相结合的次要变化。

[0564] 在14天的恢复期后,所有眼部检查结果均完全恢复,血液学参数(3.2mg/眼/剂量

(8%))和胸腺的非不利变化部分逆转。

[0565] 在第28天,在中等剂量下,一个雄性和一个雌性发生了低暴露,在第1天和第28天,一个高剂量雌性出现低暴露。这被认为对两种剂量下CKLP1的性别之间的比较以及高剂量下雌性的左色满卡林血浆浓度具有影响。

[0566] 如表6所示,第1天和第28天之间CKLP1暴露没有一致的差异,但在第28天的左色满卡林暴露和CKLP1转化为左色满卡林的百分比往往低于第1天。CKLP1和左色满卡林的暴露量随剂量增加,但增加与剂量并不严格成正比。

[0567] 即使在考虑到雌性中较高的有效mg/kg剂量后,低剂量和中剂量的雌性也表现出比雄性更高的CKLP1水平。在对雌性接受的较高剂量进行调整后,雌性在高剂量下对CKLP1和左色满卡林的暴露似乎略低于雄性。在低剂量和中剂量的左色满卡林方面没有观察到性别差异。

[0568] 毒代动力学分析表明,在所有剂量和时间点,CKLP1的暴露量都超过了左色满卡林。第1天的CKLP1的平均左色满卡林 $C_{\max}$ 和AUC T_{last} 值分别为18.1%至69%和10.2%至43.2%,在第28天的CKLP1分别为9.86%至27%和6.01%至18.5%。

[0569] CKLP1的最大浓度($C_{\max}$)出现在第1天和第28天两种性别的第1或2小时。CKLP1的平均 $T_{1/2}$ 介于3.32和6.18小时之间。在第1天和第28天,在0.8(2%)和1.6mg/眼/剂量(4%)时,雌性与雄性相比,观察到更高的CKLP1暴露量(AUC>2倍),尽管在3.2mg/眼/剂量(8%)时观察到性别之间的相似暴露。在第1天和第28天,雄性和雌性在暴露情况下的剂量比例是可变的。一般来说,在所有剂量水平下,相对于第1天,第28天没有累积CKLP1(平均值),尽管一些个体动物在第28天显示暴露增加。

[0570] 在第1天,两种性别在1至4小时之间观察到左色满卡林的 $C_{\max}$,在第28天,雄性为1至8小时,雌性为2或4小时。平均 $T_{1/2}$ 为2.06至4.90小时。所有剂量和时间点的暴露性别差异(AUC)均小于2倍。在暴露于左色满卡林的情况下,剂量比例在第1天和第28天都是可变的。一般来说,在雄性的所有剂量水平下,相对于第1天,第28天对左色满卡林的全身暴露减少,在雌性的3.2mg/眼/剂量(8%),0.8mg/眼/剂量(2%)以及1.6mg/眼/剂量(4%)下,在第1天至第28天大致相似。

[0571] CKLP1的终末消除半衰期约为3至6小时。左色满卡林的终末消除半衰期略低,给药后2至5小时不等。

[0572] 在第28天在给药前收集的血浆样本显示,一个雌性在低剂量时、所有雌性在中剂量时、以及所有雄性和雌性在高剂量时都显示出可检测到的CKLP1水平。CKLP1给药前水平比给药后血浆峰浓度低16至25倍。第28天的给药前左色满卡林水平低于定量下限(0.499ng/mL)或略高于它。在恢复期结束时收集的血浆样品在雄性和雌性犬中均低于CKLP1(1.999ng/mL)和左色满卡林(0.499ng/mL)的定量下限。

[0573] 表6.28天眼部每日给药血浆药代动力学

[0574]

药代动力学参数		2.0% ^a CKLP1		4.0% ^a CKLP1		8.0% ^a CKLP1	
		雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性
CKLP1							
C _{max} (ng/mL)	第 1 天	36.5	55.5	73.7	129	166	156
	第 28 天	47.0	80.2	57.3	201	147	139
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	第 1 天	231	496	520	1220	1520	1480
	第 28 天	272	545	381	1750	1260	1200
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	第 1 天	299	660	571	1300	1580	1860
	第 28 天	NA	NA	NA	NA	NA	NA
T _{max} (h)	第 1 天	1	2	1	2	2	2
	第 28 天	1	2	1	2	2	2

[0575]

药代动力学参数		2.0% ^a CKLP1		4.0% ^a CKLP1		8.0% ^a CKLP1	
		雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性
t _{1/2} (h)	第 1 天	3.69	4.12	4.26	6.18	4.82	4.92
	第 28 天	3.44	3.68	3.32	4.95	5.08	5.15
左色满卡林							
C _{max} (ng/mL)	第 1 天	25.3	25.1	24.4	23.2	76.0	72.2
	第 28 天	10.6	18.4	15.5	19.9	31.0	32.9
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	第 1 天	99.8	92.7	133	125	361	294
	第 28 天	49.1	80.1	70.7	105	166	154
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	第 1 天	111	96.8	185	131	371	304
	第 28 天	NA	NA	NA	NA	NA	NA
T _{max} (h)	第 1 天	2	2	4	2	2	2
	第 28 天	2	2	2	2	2	2
t _{1/2} (h)	第 1 天	3.64	2.65	3.24	3.61	3.44	2.73
	第 28 天	2.35	2.51	3.12	2.06	3.38	4.90
左色满卡林: CKLP1 的 AUC _{0-last} 比(%) (μM·h)	第 1 天	55.3	23.9	32.8	13.1	30.4	25.5
	第 28 天	23.2	18.8	23.8	7.7	16.9	16.4

- [0576] ^a以mg/mL为单位测量
- [0577] N/A=不适用
- [0578] 实施例7. 静脉内CKLP1在大鼠中诱导外周血管舒张
- [0579] 三组大鼠静脉注射不同剂量的CKLP1。表7中提供了研究细节。研究期为28天，恢复期为14天。
- [0580] 表7. CKLP1静脉给药的研究设计

[0581]

组	化合物	剂量水平	剂量体	剂量浓度	动物数量					
编号		(mg/kg/天)	积 (mg/mL)	(mg/mL)	主研究		恢复研究		毒代动力学研究	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	Contro 1	0	0.5	0	1 0	1 0	5	5	3	3
2	CKLP1	0.15	0.5	0.3	1 0	1 0	-	-	9	9
3	CKLP1	1.5	0.5	3	1 0	1 0	-	-	9	9
4	CKLP1	15	0.5	30	1 0	1 0	5	5	9	9

[0582]

[0583] 在研究期结束时,CKLP1组 and 对照组在食物消耗、体重或体重增加方面没有差异。如下表8所示,施用 $\geq 0.15\text{mg/kg/天}$ CKLP1的雄性和雌性大鼠的临床体征包括红色皮肤前肢和后肢、红色耳廓和红色阴囊(仅限雄性)。在施用 $\geq 0.15\text{mg/kg/天}$ 的雄性和雌性中观察到红色皮肤前爪,并且在施用 $\geq 0.15\text{mg/kg/天}$ CKLP1的雄性和雌性中,在第8天和第14天之间观察到红色口鼻。还观察到给予 15mg/kg 剂量的雄性眼睛颜色异常。该研究进一步证实CKLP1在静脉给药后诱导外周血管舒张,这对包括雷诺病在内的血管疾病是有益的。

[0584] 表8. 雄性和雌性大鼠静脉注射CKLP1的临床症状

[0585]

剂量	临床症状
0.15 mg/kg/天	红色皮肤前肢和后肢; 红色耳廓; 红色阴囊(仅限雄性)
1.5 mg/kg/天	红色皮肤前肢和后肢; 红色皮肤前爪; 红色耳廓; 红色口鼻(第8天和第14天之间); 红色阴囊(仅限雄性)
15 mg/kg/天	红色皮肤前肢和后肢; 红色皮肤前爪; 红色耳廓; 红色阴囊(仅限雄性)

- [0586] 实施例8. 左色满卡林在3D青光眼人类小梁网/Schlemm管组织模型中的使用
- [0587] 模拟青光眼病理学和药物引起的传统流出通路的解剖和生理变化是一项独特的

挑战。在下面描述的研究中,使用3D生物工程青光眼常规流出模型来研究左色满卡林在体外调节流出的能力。左色满卡林对人小梁网/Schlemm管共培养物中纤维化和内皮连接标志物的影响也在下文描述。

[0588] 使用4名供体(47-91岁)的生物工程3D常规流出道构建体,用TGF- β 2 (5ng/mL) 处理6天。然后用左色满卡林(1、10或100 μ M) 或Rho激酶抑制剂Y-27632 (10 μ M) 处理构建体。通过灌注研究评估了左色满卡林(1 μ M) 对流畅系数(水力传导率)的影响,其中在各种灌注速率下不断记录压力。通过蛋白质印迹分析 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、CD31、内皮素-I、纤连蛋白、VE-钙粘蛋白、磷酸化-eNOS和总eNOS的蛋白质表达。通过免疫细胞化学和共聚焦显微镜测定 α -SMA、纤连蛋白、磷酸化eNOS和总eNOS的细胞表达。通过Tukey多重比较检验的单向ANOVA或双向ANOVA确定统计显著性。

[0589] 与TGF- β 2或Y-27632治疗的供体相比,左色满卡林显著增加了所有供体的流畅系数(分别为 $P<0.0001$ 和 $P<0.05$)。左色满卡林对细胞粘附蛋白CD31和VE-Cadherin的表达没有显著影响,而Y-27632显著降低其含量($P<0.01$)。两种化合物均未显著改变内皮素、纤连蛋白、 α -SMA或磷酸化-eNOS或总eNOS的蛋白质表达或分布。

[0590] 左色满卡林显著改善了青光眼结构的流畅系数,而不影响纤维化或内皮连接标志物的蛋白质表达。相反,Y27632降低了内皮连接标志物的表达。这些结果表明,左色满卡林是一种可以在不改变血管完整性的情况下降低IOP升高的治疗方法,因此不会引起明显的充血。

[0591] 本说明书已经参考本发明的实施例进行了描述。鉴于本发明的教导,本领域的普通技术人员将能够为了期望的目的修改本发明并且这种改变被认为在本发明的范围内。

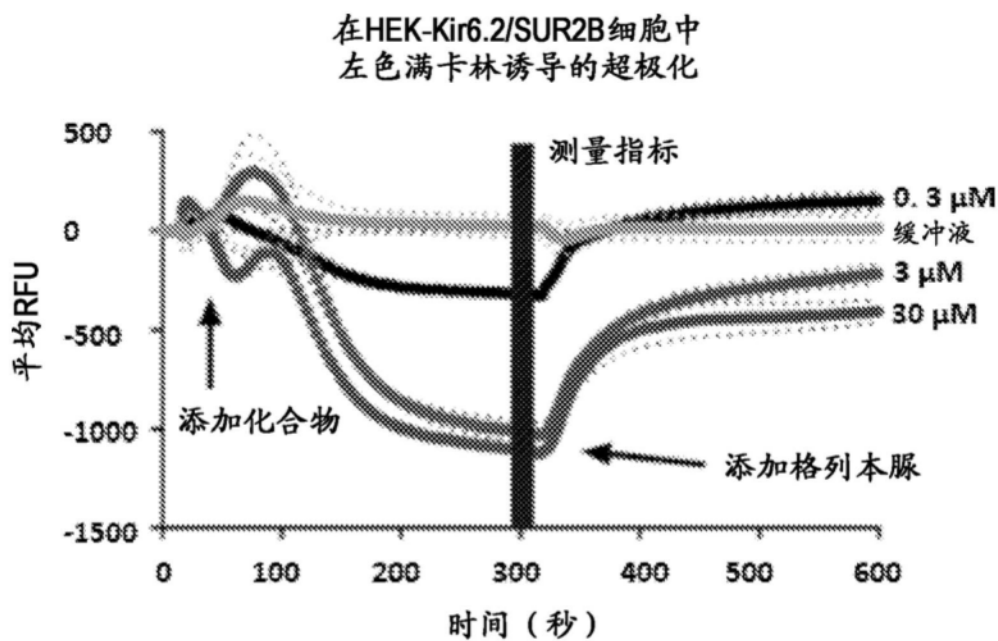


图1A

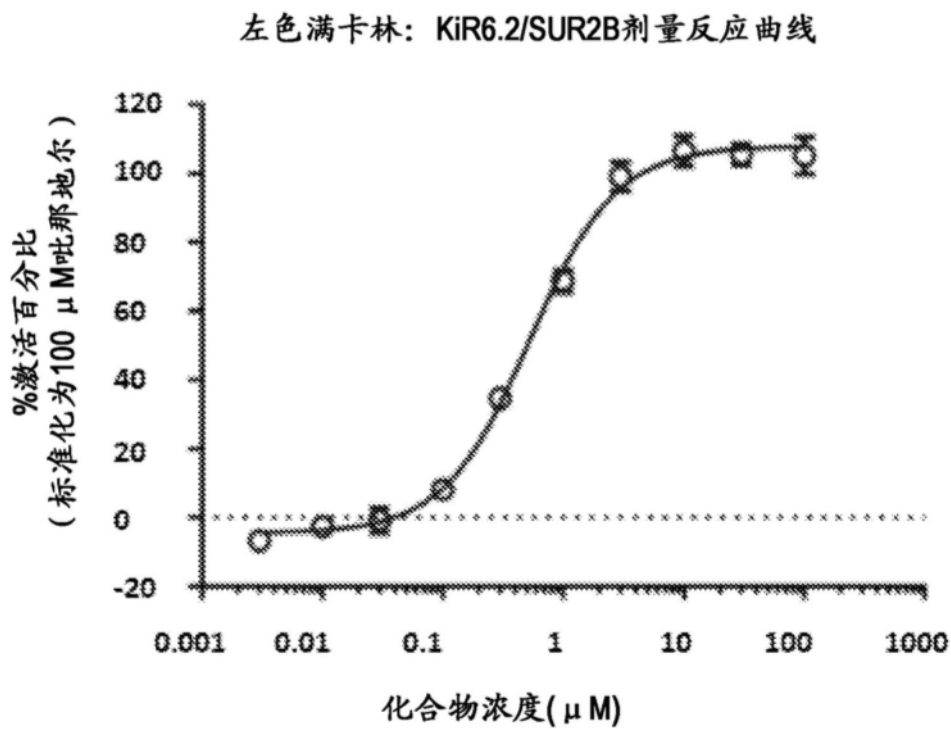


图1B

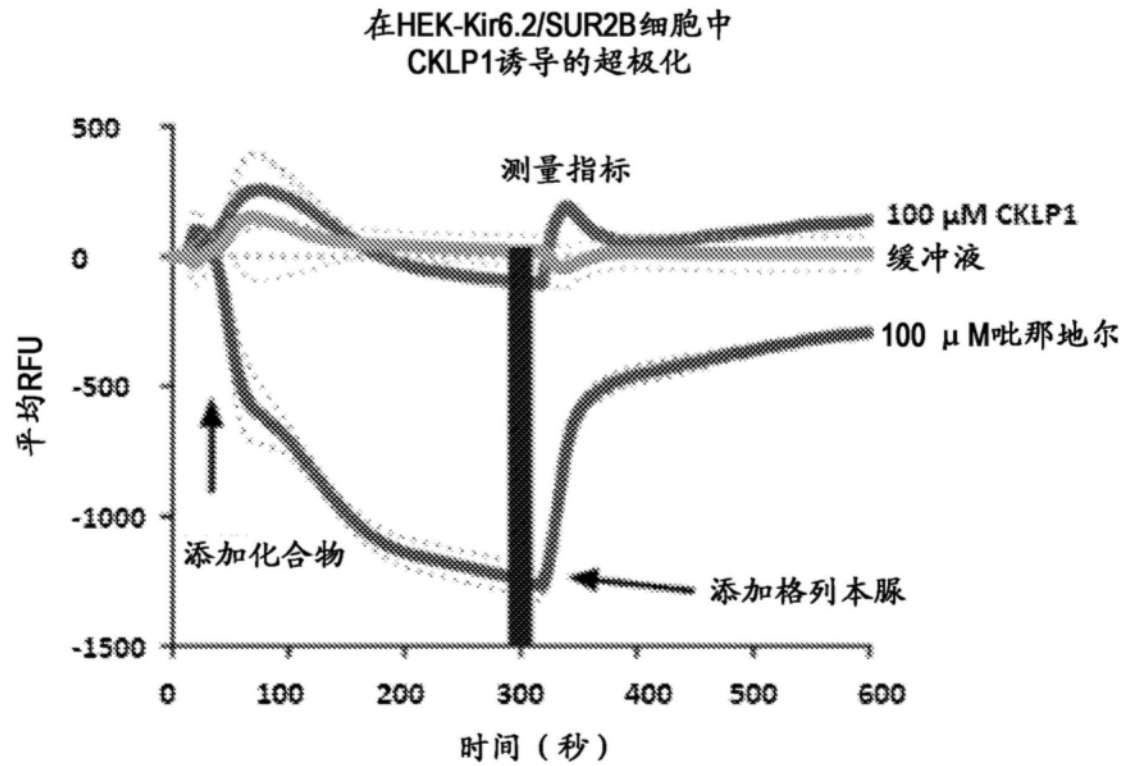


图2A

CKLP1: Kir6.2/SUR2B剂量反应曲线

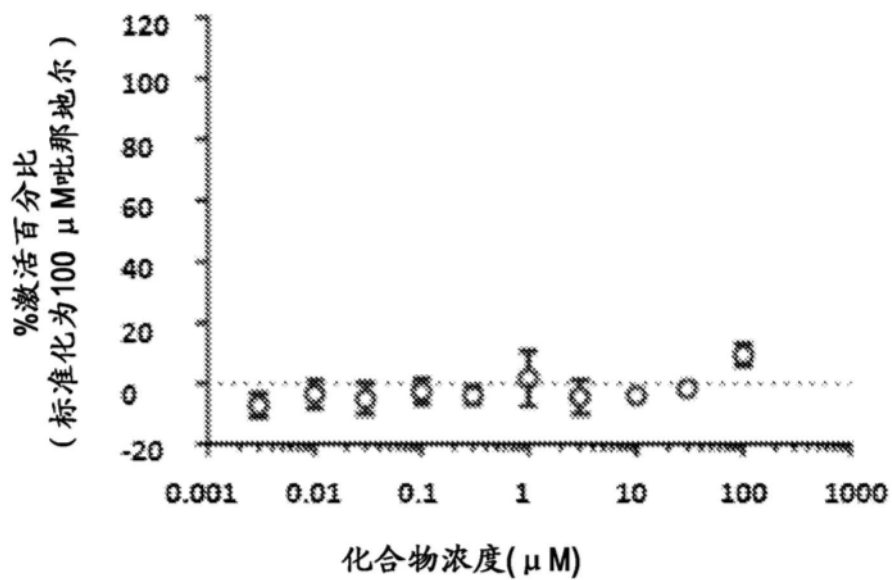


图2B

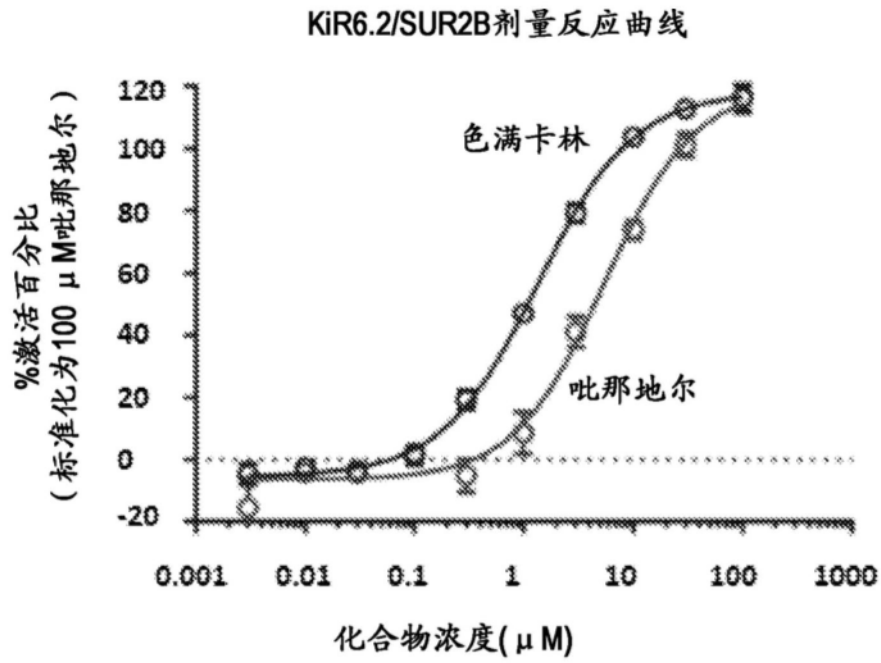


图3

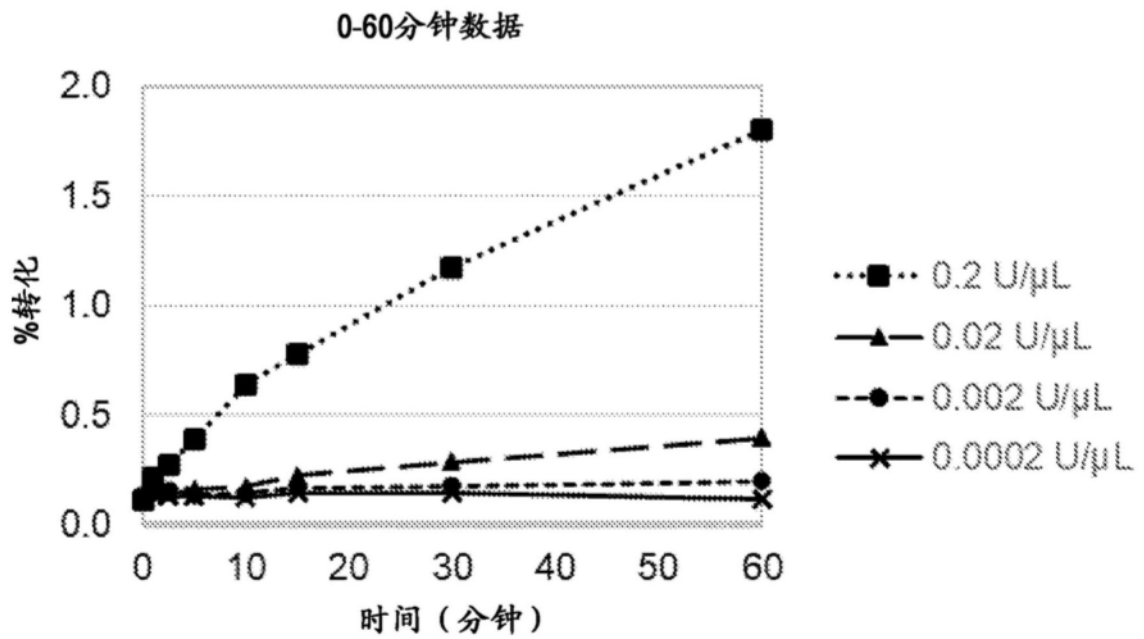


图4A

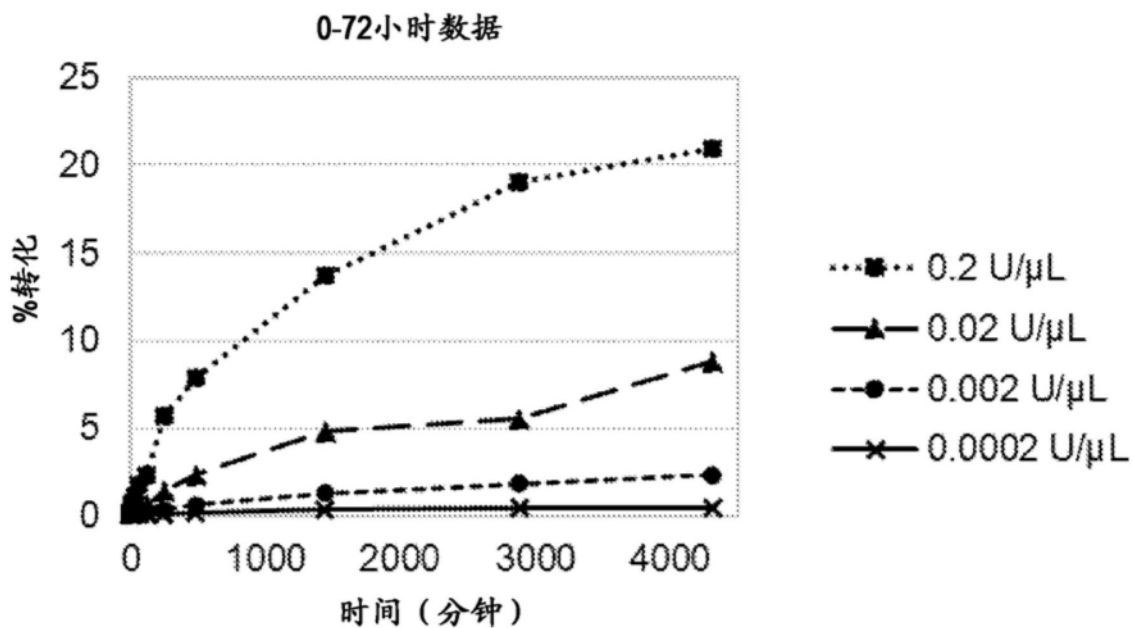


图4B

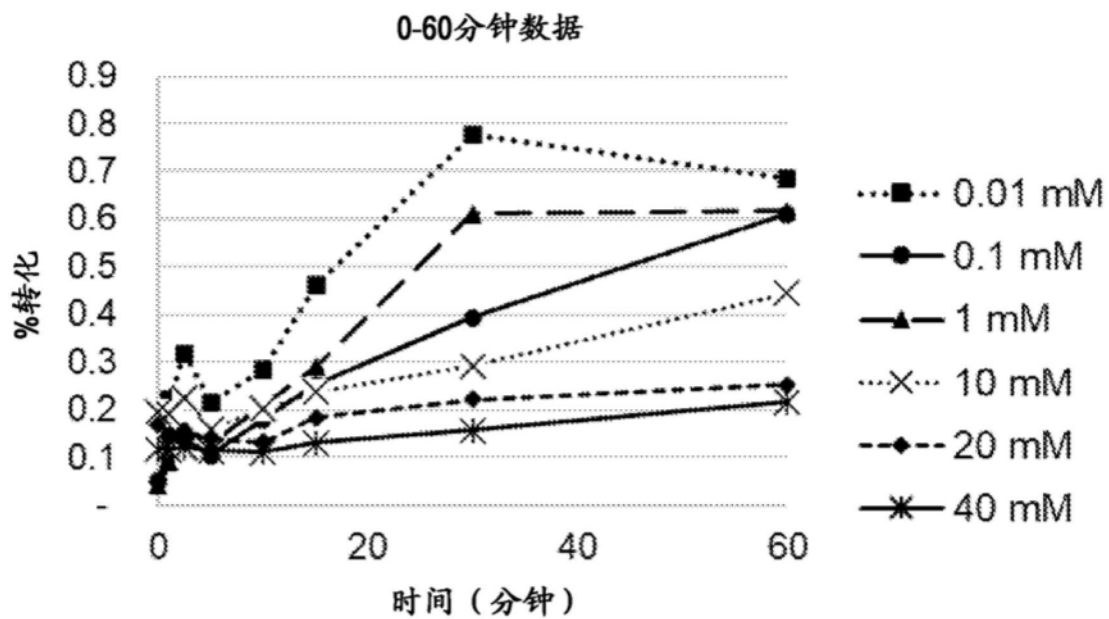


图5A

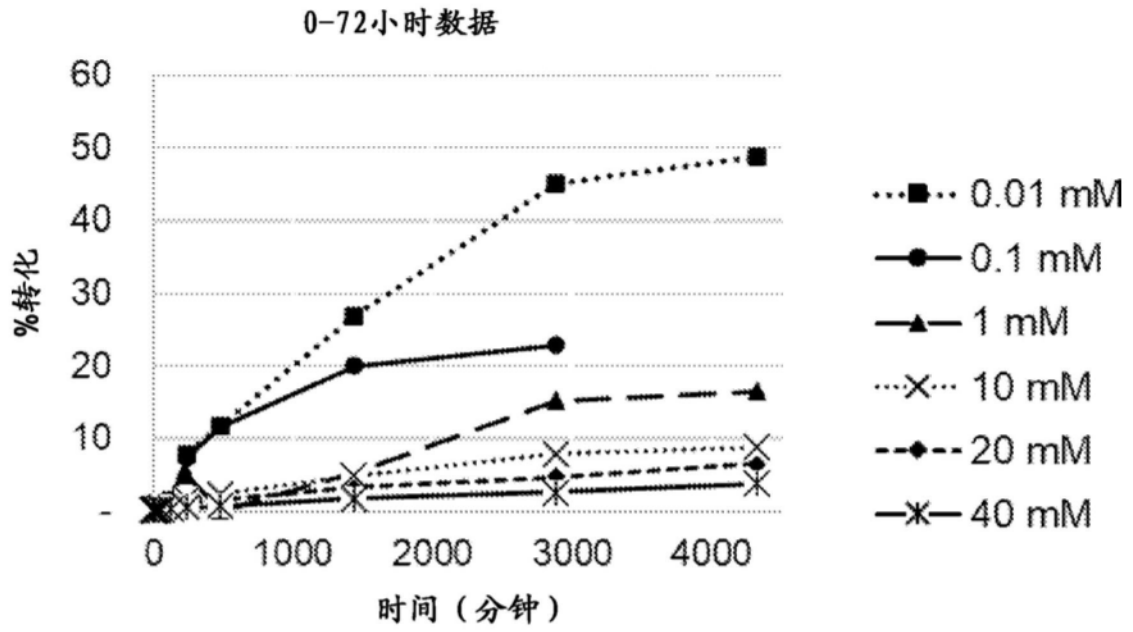


图5B

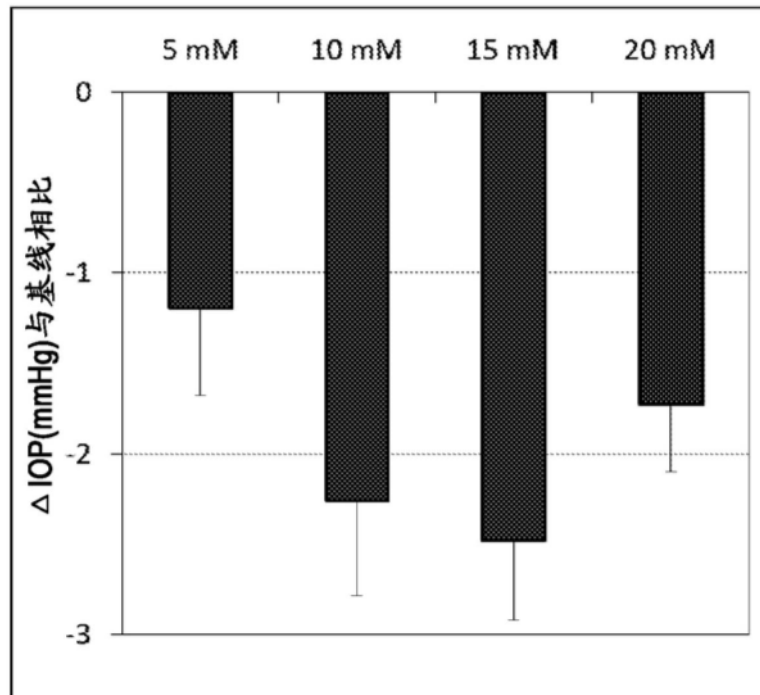


图6

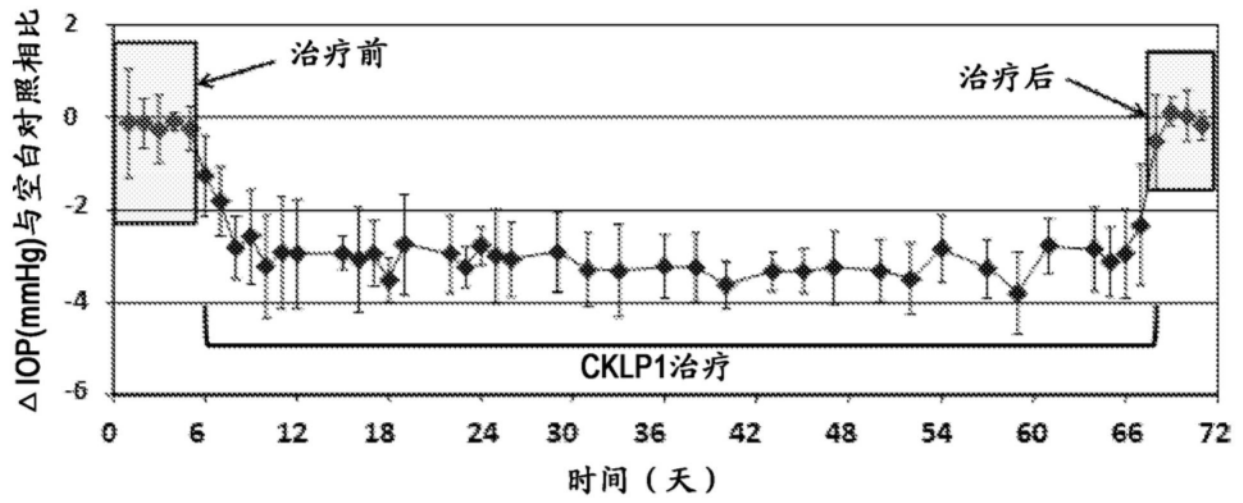


图7A

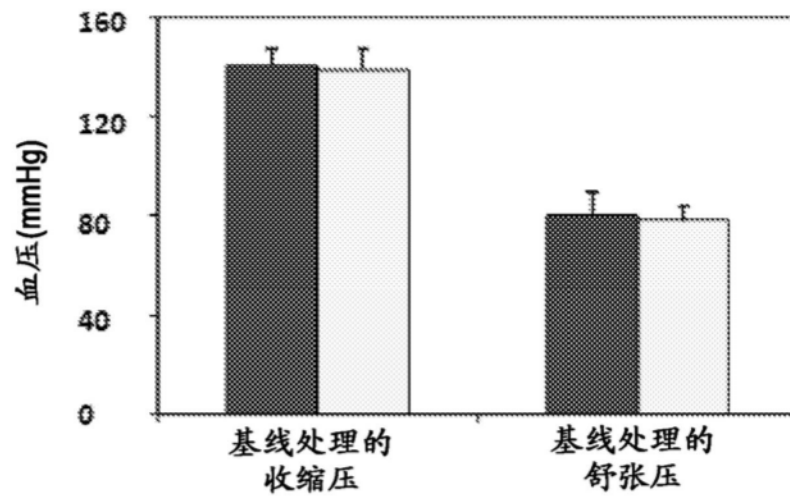


图7B

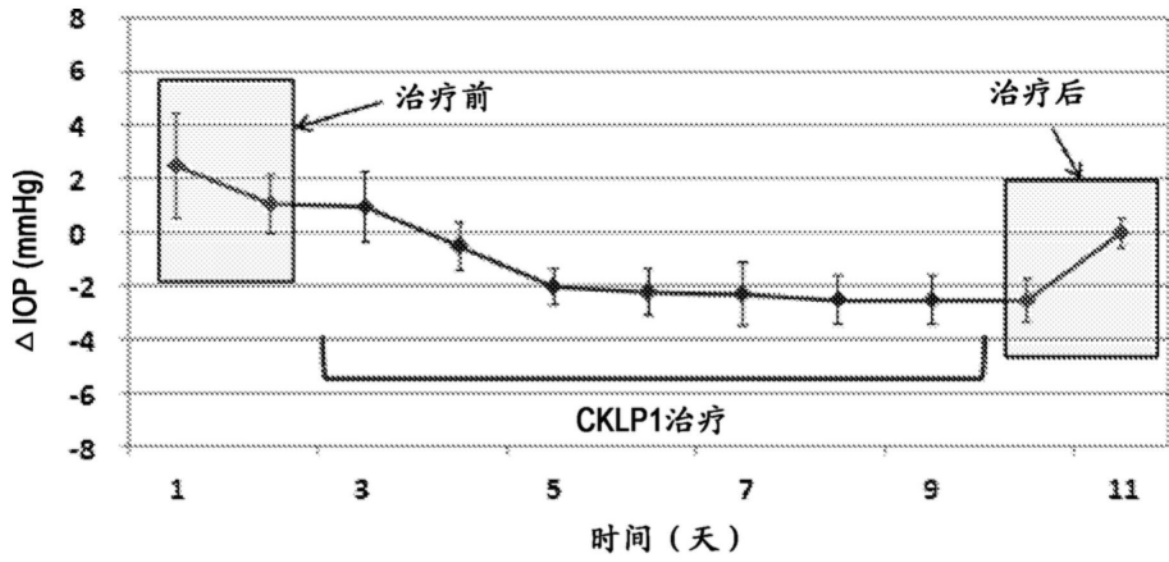


图8A

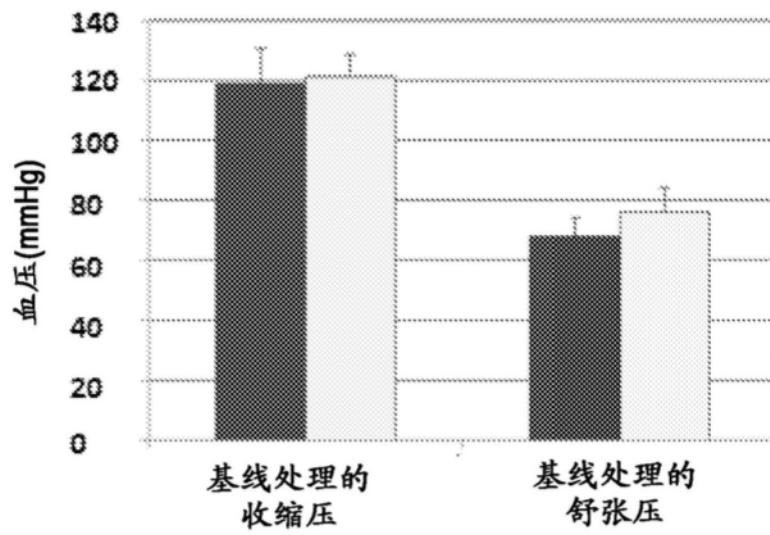


图8B

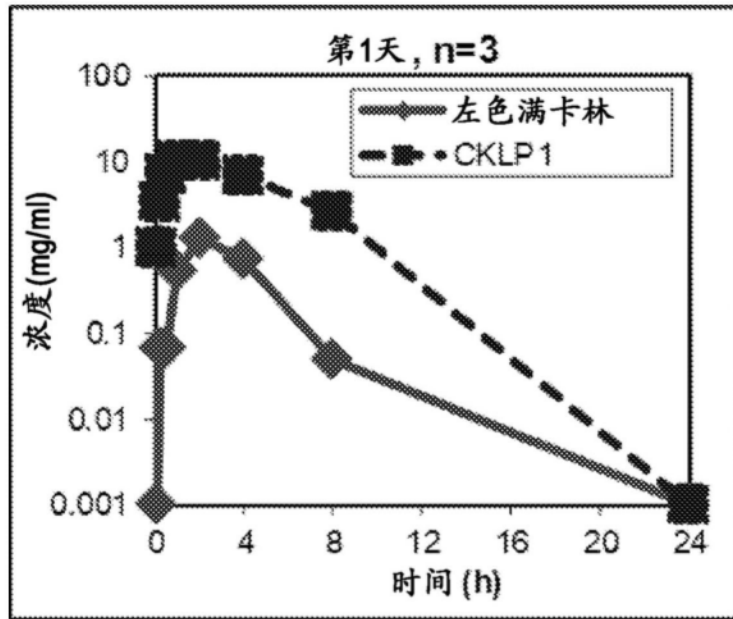


图9A

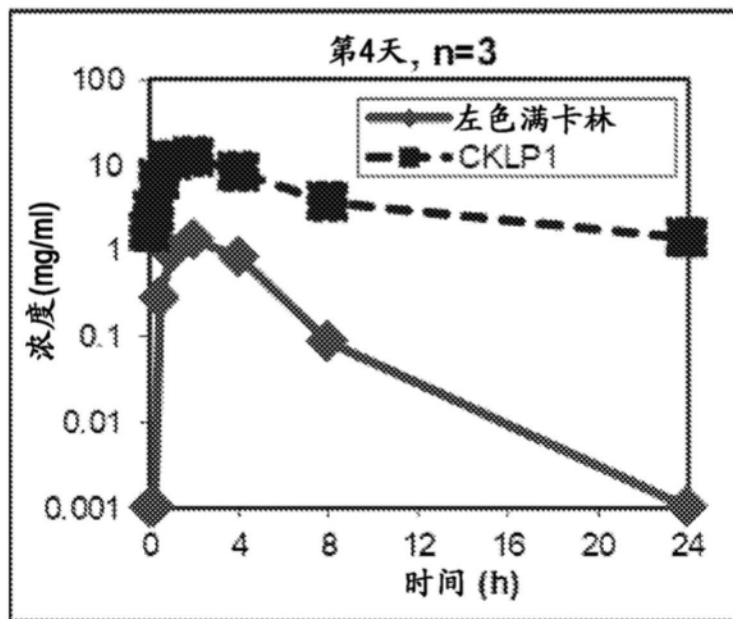


图9B

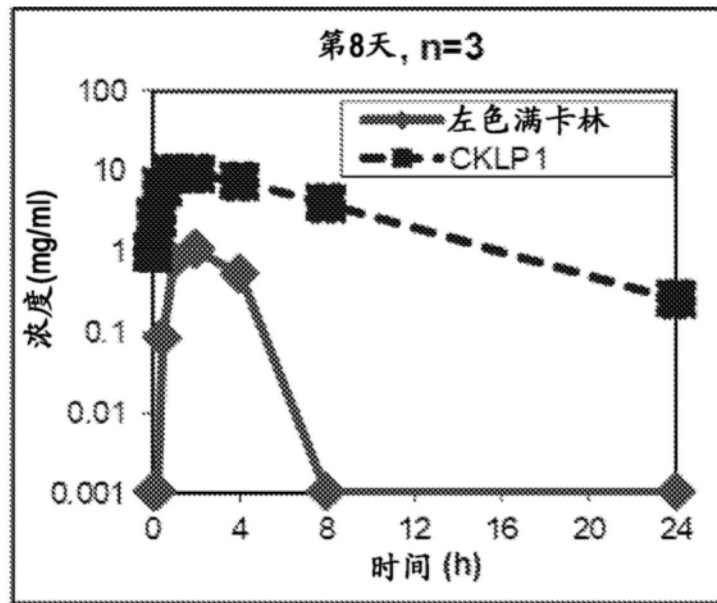


图9C

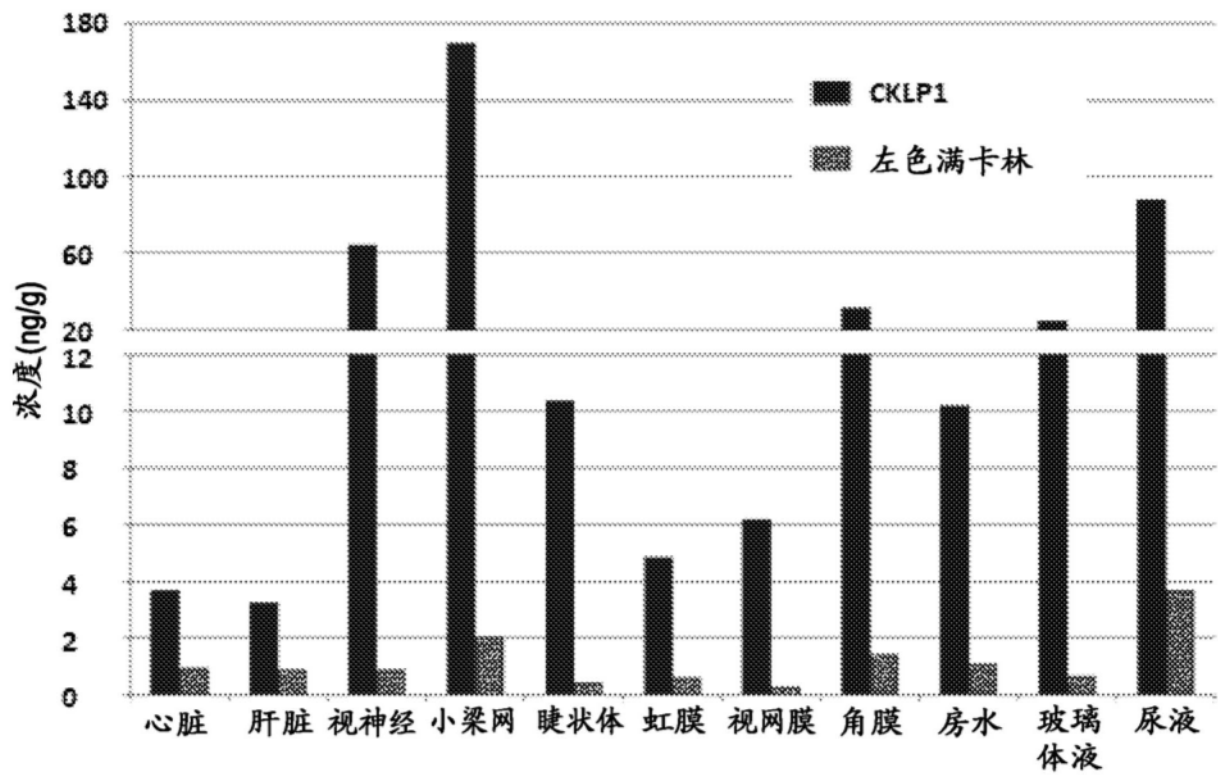


图10

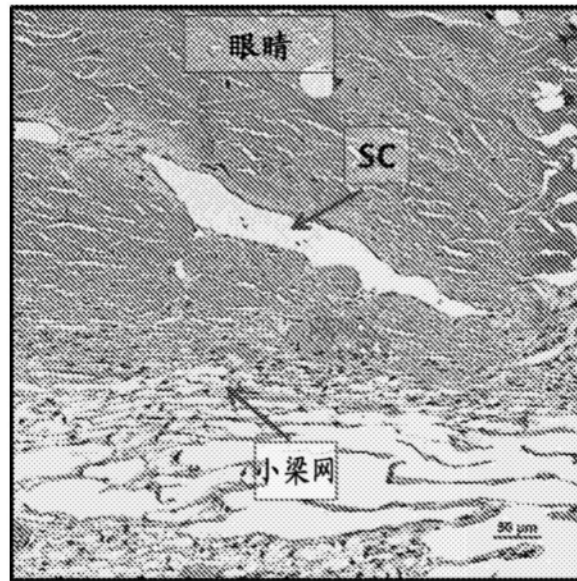


图11A

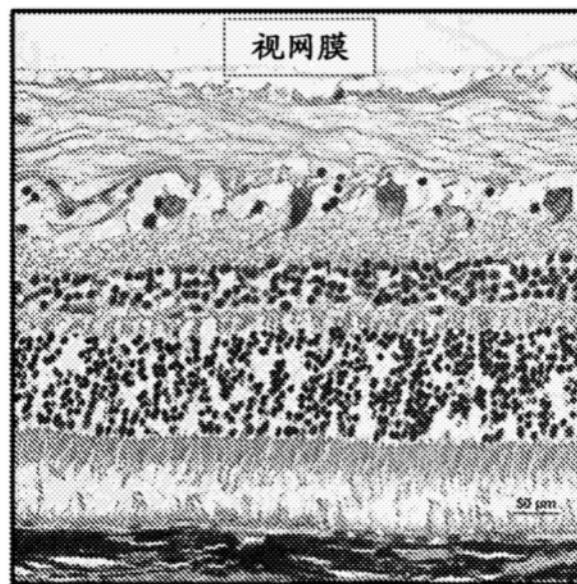


图11B

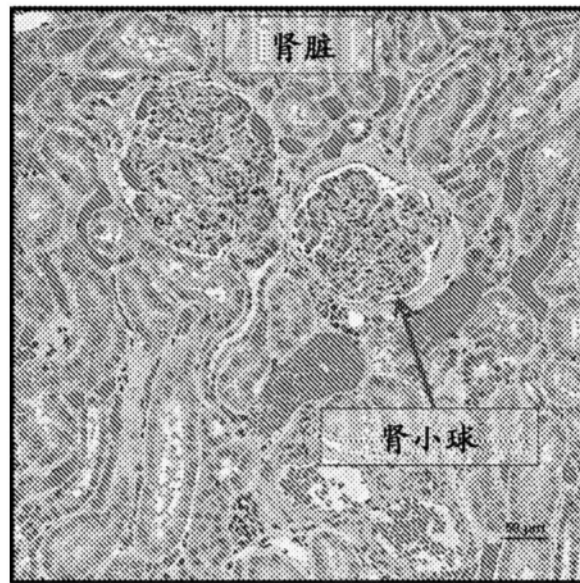


图11C

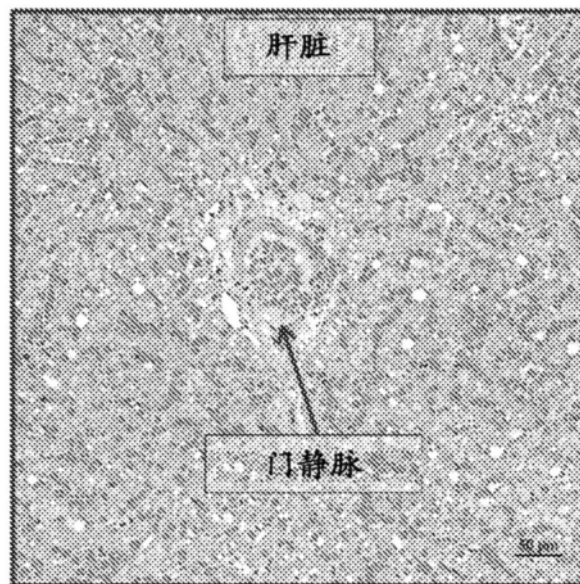


图11D

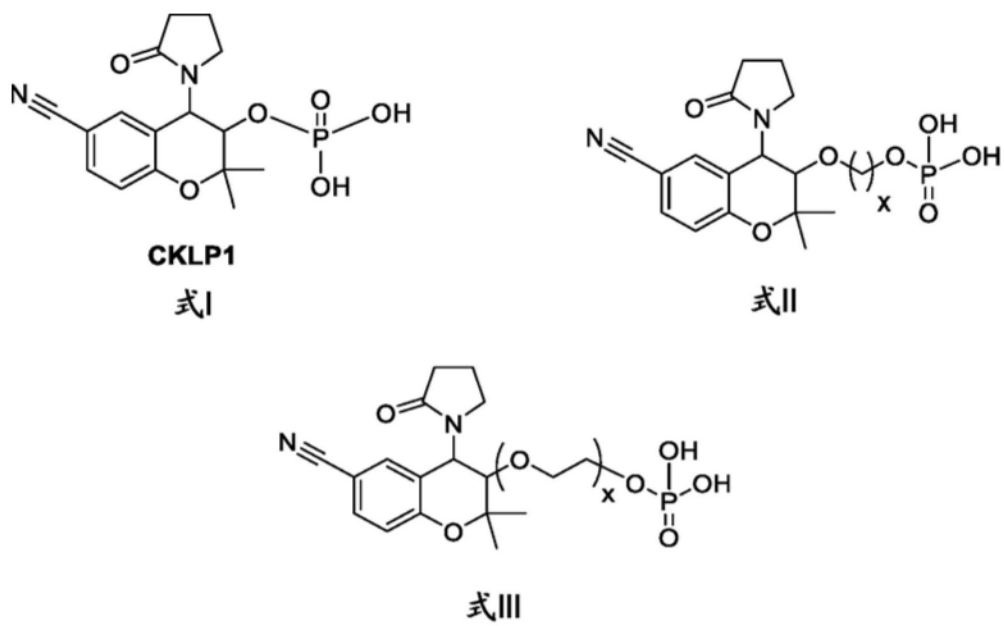


图12